



Rec'd PCT/PTO 25 APR 2005

REC'D 25 NOV 2003

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

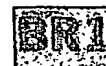
Martine PLANCHE

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 540 W / 010801

REMISE DES PIÈCES DATE 25 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0213419 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 25 OCT. 2002		RESERVÉ À L'INPI NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET LAVOIX 2, Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09	
Vos références pour ce dossier BFF 01/0564 <i>(facultatif)</i>			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>		N° _____ Date _____	
<i>Demande de brevet initiale</i>		N° _____ Date _____	
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/>		N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de N-benzodioxolyl, N-benzodioxanyl et N-benzodioxépinyl arylcarboxamides utilisables dans le traitement de dyslipidémies et compositions pharmaceutiques les contenant.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF Domicile ou siège Nationalité N° de téléphone <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		MERCK SANTE Société par actions simplifiée 572028033 37 rue Saint-Romain 69008 Lyon FRANCE Française N° de télécopie <i>(facultatif)</i>	
		<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE

LIEU **25 OCT 2002**

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0213419

DB 540 17 / 01C801

Vos références pour ce dossier :
(facultatif)

BFF 01/0564

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

CABINET LAVOIX

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

2 Place d'Estienne d'Orves

Code postal et ville

75441 PARIS CEDEX 09

Pays

FRANCE

N° de téléphone (facultatif)

01 53 20 14 20

N° de télécopie (facultatif)

01 48 74 54 56

Adresse électronique (facultatif)

brevets@cabinet-lavoix.com

7 INVENTEUR(S)

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Les demandeurs et les inventeurs
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : **Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)**

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

☒

☐

Paiement échelonné de la redevance
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

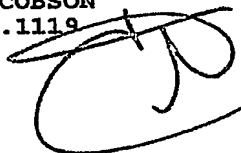
☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la
décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : **AG** _____

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,
indiquez le nombre de pages jointes

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

C. JACOBSON
n° 92.1119



**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**

M. ROCHET

L'invention concerne des composés inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP), des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en médecine.

La protéine microsomale de transfert des triglycérides, désignée MTP
5 (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) est une protéine de transfert localisée dans le réticulum des hépatocytes et des entérocytes qui catalyse l'assemblage de biomolécules transporteurs de triglycérides, les lipoprotéines à apoB.

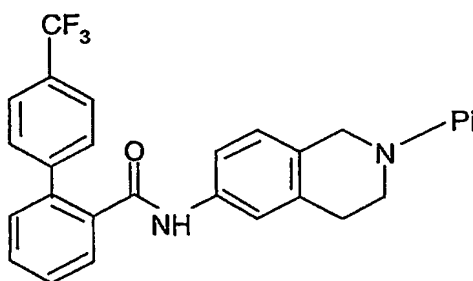
Par apoB, on désigne plus particulièrement l'apoprotéine 48 de l'intestin et l'apoprotéine 100 du foie.

10 Des mutations de la MTP ou des apoprotéines B se traduisent chez l'homme par des taux très faibles, voir une absence, de lipoprotéines à apoB. Les lipoprotéines contenant l'apoB (chylomicrons, Very Low Density Lipoproteins) et leurs résidus métaboliques (chylomicron remnants, Low Density Lipoproteins) sont reconnus comme un facteur de risque majeur dans le développement de
15 l'athérosclérose, principale cause de mortalité dans les pays industrialisés. On observe que, chez des individus hétérozygotes pour ces mutations, des taux diminués en moyenne de moitié sont associés à un risque cardiovasculaire faible (C.J. Glueck, P.S. Gartside, M.J. Mellies, P.M. Steiner, Trans. Assoc. Am. Physicians 90, 184 (1977)). Ceci suggère que la modulation des sécrétions de
20 lipoprotéines riches en triglycérides par l'intermédiaire d'antagonistes de MTP et/ou de sécrétion de l'apoB pourrait être utile dans le traitement de l'athérosclérose et plus largement des pathologies caractérisées par une élévation des lipoprotéines à apoB.

Des molécules inhibant la MTP et/ou la sécrétion d'apoB pourraient ainsi
25 être utiles pour le traitement des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.

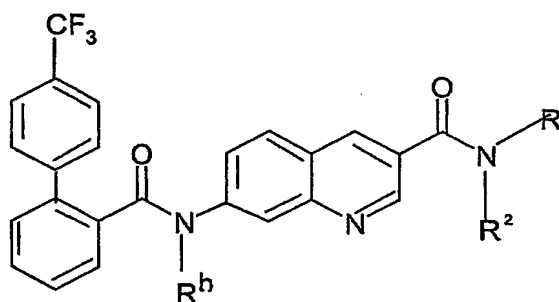
Des inhibiteurs de la MTP fonctionnant également comme inhibiteurs de la sécrétion d'apolipoprotéines B (apo B) sont connus dans la technique.

30 On peut citer les documents EP 887 345 et WO 98/23593 qui décrivent des composés de formule :



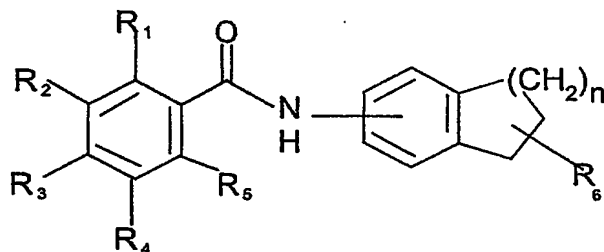
présentant de telles propriétés.

De façon analogue, EP 1 099 701 décrit des composés de formule :



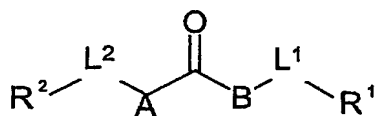
5 utilisables comme inhibiteurs apoB.

Trois autres documents décrivent des amides de formule :



qui sont des inhibiteurs apo B et MTP, ce sont les documents : WO 01/53260, US 6 197 798 et WO 00/05201

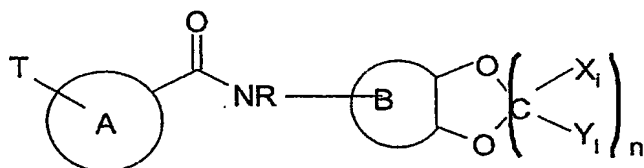
10 WO 97/26240 décrit par ailleurs des composés de formule :



dans laquelle B est un groupe de type fluorényle ou indényle. Ces composés sont des inhibiteurs MT

15 L'invention fournit des composés inhibiteurs de la MTP qui sont également capable d'assurer une inhibition de la sécrétion des apoprotéines B (apo B). Aucun des composés décrits dans l'art antérieur ne comporte le groupe

dioxacycloalkyle des composés de l'invention. Les composés de l'invention ont plus précisément pour formule, la formule I :



dans laquelle

5 A et B représentent indépendamment un noyau phényle éventuellement substitué ; ou un noyau pyridyle éventuellement substitué ;

T représente un noyau carbocyclique aromatique, insaturé ou/et saturé éventuellement substitué ; un noyau hétérocyclique aromatique, saturé et/ou insaturé éventuellement substitué ; ou bien

10 T représente un noyau carbocyclique aromatique, insaturé ou/et saturé, condensé au noyau A, éventuellement substitué et relié à deux atomes de carbone adjacents appartenant au noyau A ;

R représente un atome d'hydrogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ; ou un groupe carbocyclique aromatique, saturé
15 ou insaturé, éventuellement substitué ;

n représente un nombre entier choisi entre 1,2,3, 4 et 5 ;

les X_1 et Y_1 sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique saturé et/ou insaturé, éventuellement substitué ; un noyau carbocyclique aromatique, saturé ou
20 insaturé éventuellement substitué ; un groupe $-u^1-COOL$ où u^1 représente une liaison ou un groupe alkylène et L est un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ou un groupe carbocyclique aromatique, saturé et/ou insaturé, éventuellement substitué ; $-u^2-SiR^1R^2R^3$ où u^2 représente une liaison, un groupe alkylène ou un groupe alkylénoxy dans lequel l'atome d'oxygène est
25 relié à Si et R^1 , R^2 , R^3 représentent indépendamment un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ; $-u^3-OW$ où u^3 représente une liaison ou un groupe alkylène et W peut représenter un atome d'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour L ; $-u^4-CO-G$ où u^4 représente une liaison, un groupe alkylène ou un groupe alkylénoxy dans lequel l'atome d'oxygène est relié au
30 groupe carbonyle et G est tel que défini ci-dessus pour L ; $-u^5-CO-NH-J$ où u^5

représente une liaison, un groupe alkylène ou un groupe alkylénoxy dans lequel l'atome d'oxygène est relié au groupe carbonyle et J est tel que défini ci-dessus pour L ; ou bien un Xi et un Yi tous deux rattachés au même atome de carbone ensemble avec cet atome de carbone représentent un noyau carbocyclique saturé, éventuellement substitué ; et leurs dérivés pharmaceutiquement utilisables, solvates et stéréoisomères comprenant le mélange de ceux-ci dans toutes proportions.

Les radicaux carbocycliques et hétérocycliques englobent les radicaux mono- et polycycliques ; de préférence ces radicaux désignent des radicaux mono-, bi- ou tricycliques. Dans le cas des radicaux polycycliques, il doit être entendu que ceux-ci sont constitués de monocycles condensés deux à deux (par exemple orthocondensés ou péricondensés), c'est-à-dire présentant au moins deux atomes de carbone en commun. De façon préférée, chaque monocycle comprend de 3 à 8 chaînons, mieux encore de 5 à 7.

Les groupes cycloalkyle sont un exemple de radicaux carbocycliques saturés et présentent préférentiellement de 3 à 18 atomes de carbone, mieux encore de 3 à 10 tels que les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, adamantyle ou norbornyle.

Les groupes carbocycliques aromatiques sont par exemple les groupes aryle en C₆-C₁₈ et notamment phényle, naphtyle, anthryle et phénanthryle.

Les groupes hétérocycliques comprennent des hétéroatomes généralement choisis parmi O, S et N, éventuellement à l'état oxydé (cas de S et N).

De préférence, chacun des monocycles constituant l'hétérocycle comprend de 1 à 4 hétéroatomes, mieux encore de 1 à 3 hétéroatomes. De façon particulièrement préférée, chacun des monocycles constituant l'hétérocycle comprend de 5 à 7 sommets.

On distingue notamment :

- les hétérocycles monocycliques de 5 à 7 sommets tels que par exemple les hétéroaryles choisis parmi la pyridine, le furane, le thiophène, le pyrrole, le pyrrazole, l'imidazole, le thiazole, l'isoxazole, l'isothiazole, le furazane, la pyridazine, la pyrimidine, la pyrazine, les thiazines, l'oxazole, le pyrazole, l'oxadiazole, le triazole et le thiadiazole; ainsi que leurs dérivés insaturés et

saturés. Des exemples d'hétérocycles insaturés à 7 chaînons sont les trithiatriazépines et trithiadiazépines. Des exemples d'hétérocycles saturés de 5 à 7 sommets sont notamment le tétrahydrofurane, le dioxolane, l'imidazolidine, la pyrazolidine, la pipéridine, le dioxane, la morpholine, le dithiane, la thiomorpholine, la pipérazine, le trithiane, l'oxépine, l'azépine ;

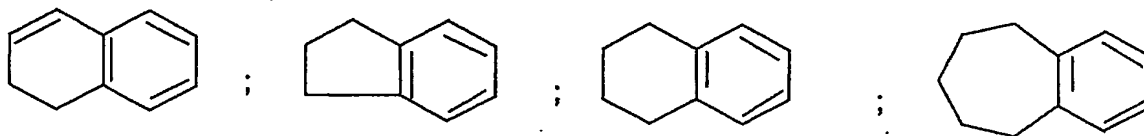
- les hétérocycliques bicycliques dans lesquels chaque monocycle comprend de 5 à 7 sommets, tels que par exemple les hétéroaryles choisis parmi indolizine, indole, isoindole, benzofuranne, benzothiophène, indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzofurazane, benzothiofurazane, purine, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phtalazine, quinazoline, quinoxaline, naphthyridines, pyrazolotriazine (tel que pyrazolo-1,3,4-triazine), pyrazolopyrimidine et ptéridine ; ainsi que leurs dérivés insaturés et saturés ;

- les hétérocycles tricycliques dans lesquels chaque monocycle comprend de 5 à 7 sommets, qu'ils soient complètement aromatiques tels que par exemple l'acridine, la phénazine ou le carbazole, ou non, tels que les dérivés insaturés et saturés de ceux-ci, la phénothiazine ou la phénoxazine.

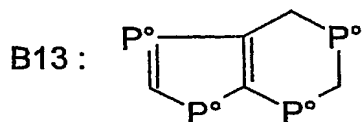
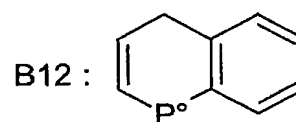
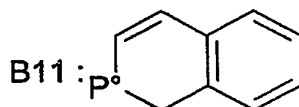
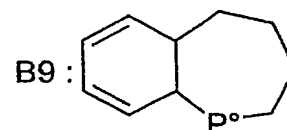
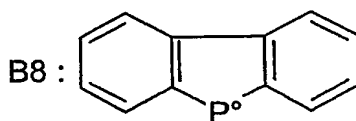
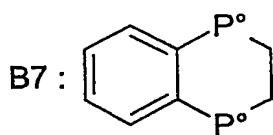
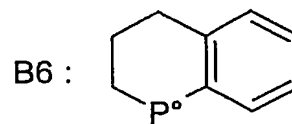
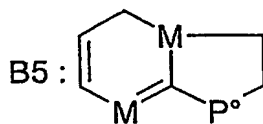
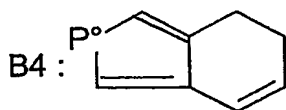
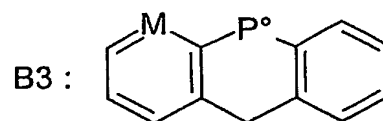
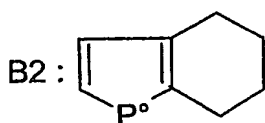
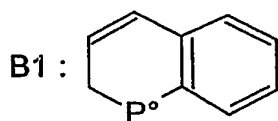
L'expression « radical carbocyclique saturé, insaturé et/ou aromatique » signifie qu'un même radical peut comporter une partie carbocyclique saturée et/ou une partie carbocyclique insaturée et/ou une partie carbocyclique aromatique.

De même, l'expression « radical hétérocyclique saturé, insaturé et/ou aromatique » signifie qu'un même radical peut comprendre une partie hétérocyclique saturée et/ou une partie hétérocyclique insaturée et/ou une partie hétérocyclique aromatique.

Des exemples de noyaux carbocycliques aromatiques, saturés et/ou insaturés sont les radicaux suivants :



Des exemples de noyaux hétérocycliques saturés, insaturés et/ou aromatiques sont les suivants :

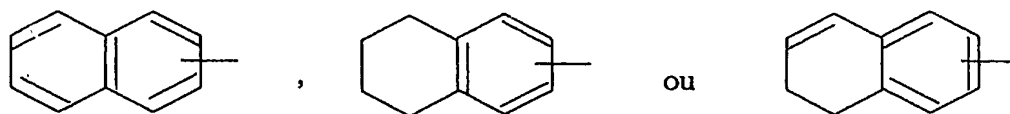


dans lesquels P° représente O, S ou SO_2 et M représente N ou C. De préférence, dans B1, P° représente O ; dans B2, P° représente O ou S ; dans
 5 B3, P° représente SO_2 ou O et M représente C ou N ; dans B4, P° représente S ; dans B5, M représente N et P° représente S ; dans B6, P° représente O ; dans B7, P° représente O ; dans B8, P° représente O ; dans B9, P° représente O ; dans B10, P° représente S ; dans B11, P° représente O ; dans B12, P° représente O ; dans B13, P° représente N.

10 Lorsque M ou P° représente N, celui-ci est préférablement substitué par un atome d'hydrogène, par alkyle ou alkylcarbonyle.

Lorsque T représente un noyau carbocyclique aromatique saturé et/ou insaturé, condensé au noyau A, T et A sont ortho-condensés, le noyau T étant relié à deux atomes de carbone adjacents appartenant au noyau A.

15 Ainsi, à titre d'exemple T et A peuvent former ensemble l'un des radicaux suivants :



Par groupe hydrocarboné aliphatique, on entend une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, de préférence en C₁-C₁₄, mieux encore en C₁-C₁₀, par exemple en C₁-C₆ ou en C₁-C₄.

Lorsque cette chaîne est insaturée, elle comprend une ou plusieurs insaturations, de préférence 1 ou 2 insaturations. Les insaturations sont soit de type éthylénique, soit acétylénique. De préférence, elles sont éthyléniques. Les chaînes insaturées présentent au moins 2 atomes de carbone.

Ainsi de façon conventionnelle les groupes hydrocarbonés aliphatiques insaturés présentent de 2 à 14 atomes de carbone, mieux encore de 2 à 10 atomes de carbone, par exemple de 2 à 4 atomes de carbone.

Des exemples en sont les groupes alcényle et notamment vinyle ou allyle et les groupes alcynyle tels que propargyle.

Les groupes alkyle sont des exemples de chaîne hydrocarbonée aliphatique saturée.

Dans le cadre de l'invention, on entend par alkyle une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 14 atomes de carbone, de préférence de 1 à 10, mieux encore de 1 à 6 atomes de carbone, par exemple de 1 à 4 atomes de carbone.

Des exemples de radicaux alkyle sont méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, 1-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 2-éthylbutyle, 1-méthyl-1-éthylpropyle, heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 1-méthylheptyle, 2-méthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, décyle, 1 méthylnonyle, 3,7-diméthyl-octyle et 7,7-diméthyl-octyle.

Les groupes alkylène sont des groupes divalents correspondant au groupe alkyle ci-dessus mais dans lesquels un atome d'hydrogène a été remplacé par une liaison.

Par "alkyle éventuellement halogéné interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre", on entend une chaîne alkyle dans laquelle une ou plusieurs des liaisons carbone-carbone, carbone-halogène ou carbone-hydrogène est interrompue par un atome d'oxygène ou de soufre, étant entendu
 5 que cette chaîne ne comprend pas deux atomes d'oxygène ou de soufre consécutifs, ni même un atome d'oxygène rattaché à un atome de soufre.

Des exemples d'alkyle éventuellement halogéné interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre sont :

- alcoxy ;
- 10 - thioalcoxy ;
- hydroxyalkyle ;
- $\text{alk}^\circ - \text{SH}$ où alk° est alkyle ;
- $\text{alk}' - \text{Calc} - \text{alk}''$ où alk' et alk'' sont indépendamment alkyle et Calc est O ou S ;

15 ou bien les radicaux correspondants dans lesquels l'une ou plusieurs des chaînes alkyle ou alkylène présentes sont halogénées et par exemple perhalogénées.

Des exemples de ces derniers radicaux halogénés sont $-\text{OCF}_3$; $-\text{OCF}_2-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CF}_3$; $-\text{S}-\text{CF}_3$; $-\text{S}-\text{CF}_2-\text{CF}_3$; ou $-\text{CF}_2-\text{S}-\text{CF}_3$.

20 Comme radicaux alkyle halogéné, on peut mentionner $-\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2-\text{CF}_3$.

Par atome d'halogène, on entend le chlore, le brome, l'iode ou le fluor.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, A et B représentent indépendamment un noyau phényle éventuellement substitué.

25 Selon un autre mode de réalisation préféré de l'invention, B représente phényle éventuellement substitué ; et A représente pyridyle éventuellement substitué.

Des substituants préférés des noyaux A et B sont les atomes d'halogène, les radicaux alkyle et alkoxy, dans lesquels la partie alkyle est telle que définie ci-dessus, de préférence cette partie alkyle est en C_1-C_6 .

30 De manière préférée, T représente un noyau aryle mono- ou bicyclique, éventuellement substitué, par exemple phényle ou naphtyle ; ou bien encore un noyau hétérocyclique aromatique, saturé et/ou insaturé, mono- ou bicyclique, comportant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, ledit noyau

hétérocyclique étant éventuellement substitué ; de préférence T représente un noyau choisi parmi phényle, pyrrolyle, phtalimidyle ou succinimidyle, éventuellement substitué.

Des substituants préférés sont oxo, un atome d'halogène, alkyle
 5 éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; $-\text{alk}^1-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^4$ où alk^1 est un radical alkylène et R^4 représente alkyle ou alkylamino ; $-\text{alk}^2-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^5$ où alk^2 est un radical alkylène et R^5 est tel que défini ci-dessus pour R^4 ; $-\text{CO}-\text{R}^6$ où R^6 est tel que défini ci-dessus pour R^4 ; hydroxyalkyle ; $-\text{alk}^3-\text{TT}-\text{Q}$ où alk^3 représente alkylène, TT
 10 représente O ou NH, et Q représente un noyau arylalkyle éventuellement substitué ; hétéroarylalkyle éventuellement substitué ; $-\text{CO}-\text{K}$ où K représente alkyle ou alcoxy ; ou $-\text{SO}_2-\text{K}$ où K est tel que défini ci-dessus ; $-\text{alk}^4-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{alk}^5$ où $-\text{alk}^4$ et alk^5 représentent indépendamment alkylène ; amino-alkyle ; hydroxyalkyle, hétéro-arylalkyle, de préférence imidazolylalkyle ; et alcényle.

15 De façon encore plus préférée, T représente phényle, pyrrolyle, phtalimidyle ou succinimidyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi :

- alkyle éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ;

20 - $\text{alk}^1-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^4$ où alk^1 est un radical alkylène et R^4 représente alkyle ou alkylamino ;

- $\text{alk}^2-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^5$ où alk^2 est un radical alkylène et R^5 est tel que défini ci-dessus pour R^4 ;

- $\text{CO}-\text{R}^6$ où R^6 est tel que défini ci-dessus pour R^4 ;

25 - hydroxyalkyle ;

- hétéroarylalkyle, de préférence imidazolylalkyle ; et

- alcényle.

De façon avantageuse, R représente H ou alkyle.

On préfère en outre les composés de formule I, dans lesquels n
 30 représente 1, 2 ou 3.

De façon préférée, Xi et Yi sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe alkyle éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; un groupe hydroxyalkyle ;

-COOL où L est tel que défini ci-dessus ; -alk³- SiR¹R²R³ où alk³ représente alkylène et R¹, R² et R³ sont tels que définis ci-dessus ; -alk⁴-O-CO-alk⁵ où alk⁴ et alk⁵ représentent indépendamment alkyle ; -alk⁶-O-CO-NH-alk⁷ où alk⁶ et alk⁷ représentent indépendamment alkyle.

5 Un sous-groupe particulier des composés de l'invention est constitué des composés pour lesquels A représente pyridyle ; B représente phényle ; n représente 1, 2 ou 3 ; R représente H ; et Xi, Yi représentent un atome d'hydrogène ou un atome de fluor.

Les Xi, qui sont rattachés à des carbones différents, ne sont pas tous
10 identiques entre eux.

De la même façon, les Yi, qui sont rattachés à des carbones différents, ne sont pas tous identiques entre eux.

Un sous-groupe préféré des composés de l'invention est constitué des composés pour lesquels les Xi et Yi rattachés à un même atome de carbone sont
15 identiques et tous deux égaux à un atome d'hydrogène ou à un atome de fluor.

Des composés plus particulièrement préférés sont ceux des exemples.

Plus particulièrement, on préfère les composés suivants :

- 5-(4'-trifluorométhyl-biphèn-2-yl-carbonyl-amino)-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxole ;
- 20 -5-(4'-isopropyl-biphèn-2-yl-carbonyl-amino)-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole ;
- 5-(4'-méthoxy-biphèn-2-yl-carbonyl-amino)-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxole ;
- 5-(4'-trifluorométhoxy-biphèn-2-yl-carbonylamino)-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole ;
- 5-(4'-isopropyl-biphèn-2-yl-carbonyl-amino)-benzo[1,3] dioxole ;
- 25 -5-(4'-éthyl-3-méthyl-biphèn-2-yl-carbonylamino)-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole ;
- 5-(4'-éthylaminocarbonyloxyéthyl-biphèn-2-yl-carbonylamino)-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole ;
- 5-(4'-trifluorométhoxy-3-méthyl-biphèn-2-yl-carbonylamino)-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole ;
- 30 -5-(4'-méthoxycarbonyléthyl-biphèn-2-yl-carbonylamino)-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole ;

-(3-méthoxyméthyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-amide de l'acide 4'-isopropyl-biphényl-2-carboxylique ;

-ester 7-[(4'-isopropyl-biphényl-2-carbonyl)-amino]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylméthylique de l'acide éthyl-carbamique ;

5 -(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 4'-éthyl-biphényl-2-carboxylique ;

-benzo[1,3]dioxol-5-ylamide de l'acide 4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;

10 -(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 4'-(2-hydroxy-éthyl)-biphényl-2-carboxylique ;

-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 4'-isobutyl-biphényl-2-carboxylique ;

-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 4'-(2-méthyl-propényl)-biphényl-2-carboxylique ;

15 -(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 6-chloro-4'-isopropyl-biphényl-2-carboxylique ;

-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 6-chloro-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;

20 -(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 4'-(2-benzyloxy-éthyl)-6-méthyl-biphényl-2-carboxylique ;

-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 6-méthoxy-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;

25 -(2-méthoxyméthyl-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)amide de l'acide 6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;

-ester 6-[(6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carbonyl)-amino]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylméthylique de l'acide éthylcarbamique ;

-ester 2-[6'-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbamoyle)-2'-méthyl-biphényl-4-yl]-éthylque de l'acide éthylcarbamique ;

-benzo[1,3]dioxol-5-ylamide de l'acide 4'-éthyl-biphényl-2-carboxylique.

30 L'invention vise, non seulement les composés de formule I, mais également leurs sels.

Lorsque le composé de formule I comprend une fonction acide, et par exemple une fonction carboxylique, celui-ci peut former un sel avec une base minérale ou organique.

A titre d'exemple de sels avec des bases organiques ou minérales, on
5 peut citer les sels formés avec des métaux et notamment des métaux alcalins, alcalino-terreux et de transition (tels que le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium, l'aluminium), ou avec des bases comme l'ammoniac ou des amines secondaires ou tertiaires (telles que le diéthylamine, la triéthylamine, la pipéridine, la pipérazine, la morpholine) ou avec des acides aminés basiques, ou
10 avec des osamines (telles que la méglumine) ou avec des amino alcools (tels que le 3-amino-butanol et le 2-aminoéthanol).

Lorsque le composé de formule I comprend une fonction basique, et par exemple un atome d'azote, celui-ci peut former un sel avec un acide organique ou minéral.

15 Les sels avec des acides organiques ou minéraux sont par exemple les chlorhydrates, bromhydrate, sulfate, hydrogénosulfate, dihydrogénophosphate, citrate, maléate, fumarate, 2-naphtalènesulfonate et paratoluène sulfonate.

L'invention couvre également les sels permettant une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule I tels que l'acide picrique,
20 l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple l'acide tartrique, l'acide dibenzoyltartrique, l'acide mandélique ou l'acide camphosulfonique. Mais un sous-groupe préféré de sels est constitué des sels des composés de formule I avec des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également trait aux formes optiquement actives
25 (stéréoisomères), aux énantiomères, aux racémates, aux diastéréoisomères et aux hydrates et solvates de ces composés. Le terme "solvates de ces composés" signifie l'adduction de molécules de solvant inerte aux composés et ceux-ci se forment en raison de leur force d'attraction mutuelle. Des solvates sont, par exemple, des mono- ou dihydrates ou alcoolates.

30 Le terme "dérivés pharmaceutiquement utilisables" signifie, par exemple, les sels des composés selon l'invention et des composés prodrogue.

Le terme "dérivés prodrogue" signifie des composés de la formule I qui ont été modifiés, par exemple, par des groupes alkyle ou acyle, des sucres ou des

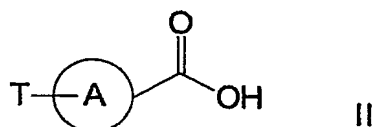
oligopeptides et qui se trouvent rapidement clivés dans l'organisme pour former les composés actifs selon l'invention.

Ils comprennent également les dérivés polymères biodégradables des composés selon l'invention, comme décrit, par exemple, dans Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

L'invention a également trait aux mélanges des composés de formule I selon l'invention, par exemple les mélanges de deux diastéréoisomères, par exemple dans les proportions 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000.

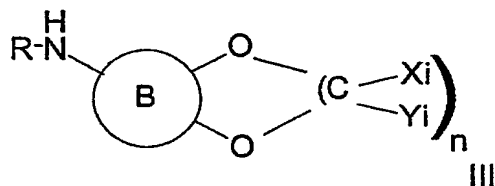
Il s'agit de façon particulièrement préférée de mélanges de composés stéréoisomères.

Les composés de l'invention peuvent être préparés par mise en œuvre d'un procédé comprenant la condensation d'un acide carboxylique de formule II :



15

dans laquelle A et T sont tels que définis ci-dessus pour la formule I, éventuellement sous forme activée, avec une amine de formule III



20 dans laquelle R, Xi, Yi, n et B sont tels que définis ci-dessus, en présence d'une base.

Par condensation, on entend la formation de la liaison amide correspondante.

Pour la mise en œuvre de cette condensation, on pourra s'inspirer des conditions réactionnelles décrites dans la littérature pour la synthèse peptidique.

Un dérivé activé de l'acide II est un composé présentant en lieu et place de la fonction carboxylique $-\text{COOH}$ une fonction plus réactive telle que $-\text{CO-K}$ où K désigne un atome d'halogène (et notamment un atome de chlore), un groupe

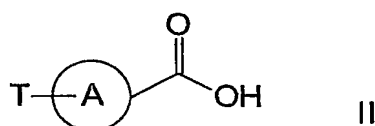
oligopeptides et qui se trouvent rapidement clivés dans l'organisme pour former les composés actifs selon l'invention.

Ils comprennent également les dérivés polymères biodégradables des composés selon l'invention, comme décrit, par exemple, dans Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

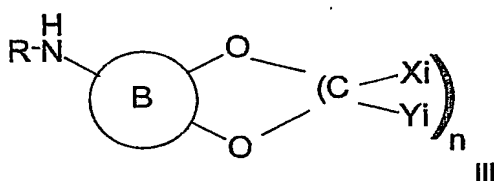
5 L'invention a également trait aux mélanges des composés de formule I selon l'invention, par exemple les mélanges de deux diastéréoisomères, par exemple dans les proportions 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000.

Il s'agit de façon particulièrement préférée de mélanges de composés stéréoisomères.

10 Les composés de l'invention peuvent être préparés par mise en œuvre d'un procédé comprenant la condensation d'un acide carboxylique de formule II :



dans laquelle A et T sont tels que définis ci-dessus pour la formule I, éventuellement sous forme activée, avec une amine de formule III



15 dans laquelle R, Xi, Yi, n et B sont tels que définis ci-dessus, en présence d'une base.

Par condensation, on entend la formation de la liaison amide correspondante. Pour la mise en œuvre de cette condensation, on pourra s'inspirer des conditions réactionnelles décrites dans la littérature pour la synthèse peptidique.

20 Pour la préparation de composés de formule I dans laquelle R représente un groupe hydrocarbure aliphatique saturé éventuellement substitué ; ou un groupe carbocyclique aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué, le procédé comprend avantageusement la réaction de la fonction amino rattachée aux noyaux A et B du composé de la formule I correspondant dans lequel R 5 représente un atome d'hydrogène avec un site électrophile approprié.

25 Un dérivé activé de l'acide II est un composé présentant en lieu et place de la fonction carboxylique -COOH une fonction plus réactive telle que -CO-K où K désigne un atome d'halogène (et notamment un atome de chlore), un groupe

imidazolide ; p-nitrophénoxy ; 1-benzotriazole ; N-O-succinimide ; acyloxy (tel que pivaloyloxy) ; (alcoxy en C₁-C₄)carbonyloxy ; dialkyl- ou dicycloalkyl-O-uréide.

Lorsque les composés de formule II sont utilisés sous leur forme d'acide carboxylique libre, la réaction est conduite en présence d'un agent de condensation tel que, par exemple, un carbodiimide, facultativement en présence d'un agent activateur tel que par exemple, l'hydroxybenzotriazole ou l'hydroxysuccinimide.

Des agents de condensation représentatifs sont les dicycloalkyl- et dialkylcarbodiimides, des carbodiimides solubles dans un milieu aqueux et notamment les dicyclohexylcarbodiimide, diisopropylcarbodiimide et le (3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide.

Plus généralement, on peut recourir à l'un quelconque des agents de condensation suivants :

- hexafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthylurorium (HBTU) ;
- chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3'-diméthyl-aminopropyl)carbodiimide ;
- chloroformiate d'isobutyle ;
- chlorure de méthanesulfonyle ;
- hexafluorophosphate de bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium ;
- tétrafluoroborate de chloro-N,N,N',N'-bis(tétraméthylène)formamidinium.

Des exemples de solvants inertes préférés sont notamment les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques éventuellement halogénés (tels que l'hexane, l'heptane, le toluène, le benzène, le xylène, le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichloroéthane, le chlorobenzène ou le dichlorobenzène) ; des amides (tels que le formamide, le N,N-diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthyl-2-pyrrolidinone et le hexaméthylphosphorylamide) ; et des nitriles (tels que l'acétonitrile ou l'isobutyronitrile).

La réaction est avantageusement conduite en présence d'une base choisie parmi la pyridine, la 4-diméthylaminopyridine (4-DMAP), la 2,6-di-tertbutylpyridine, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU), le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (DBN), le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO ou

triéthylènediamine), la triéthylamine, N,N-diisopropyléthylamine, ou base de Hünig's ou la N-méthylmorpholine.

Lorsque l'acide carboxylique est utilisée sans activation préalable de la fonction carboxylique, les deux réactifs II et III sont préférablement mis à réagir
5 l'un avec l'autre dans des quantités équimolaires.

Lorsque l'on utilise une forme activée de l'acide carboxylique, des quantités équimolaires de l'acide II et de l'amine III sont là encore préférablement mises en jeu.

Toutefois, il est possible d'utiliser l'acide ou sa forme activée en léger
10 excès par rapport à la quantité d'amine présente : à titre d'exemple le rapport molaire de l'acide carboxylique ou de sa forme activée à l'amine varie entre 1 et 3, de préférence entre 1 et 2, par exemple entre 1 et 1,5.

De façon avantageuse, la température réactionnelle est maintenue entre la température ambiante (15 et 35°C) et la température de reflux du solvant. La
15 température réactionnelle est comprise entre 15 et 40°, mieux encore entre 20 et 30°C.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on utilise comme forme activée de l'acide carboxylique II, un chlorure de cet acide.

Le chlorure de l'acide carboxylique II est préparé par action de chlorure
20 d'oxalyle sur l'acide carboxylique II.

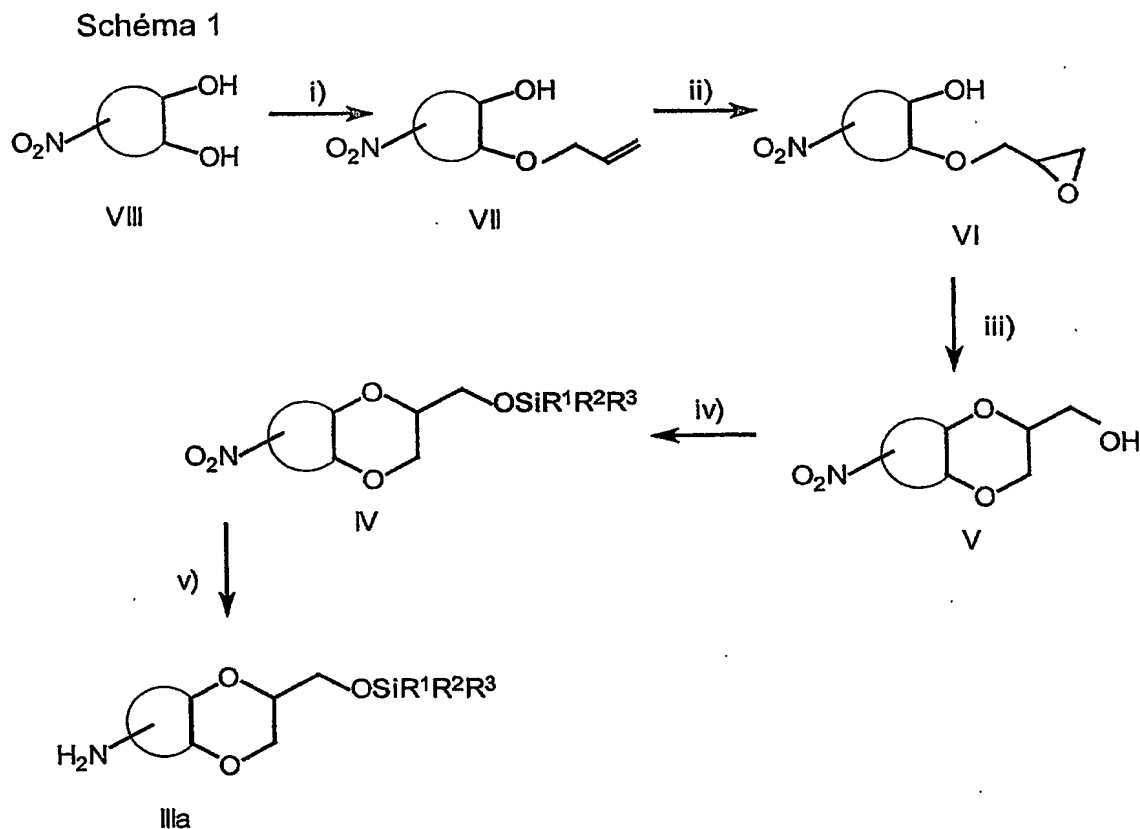
Cette réaction est avantageusement conduite à basse température, par exemple entre -20 et 15°C, de préférence entre -5°C et 10°C, mieux encore entre 0 et 5°C, dans un solvant polaire aprotique tel qu'un hydrocarbure aliphatique ou aromatique éventuellement halogéné tel que défini ci-dessus (par
25 exemple le dichlorure de méthane) ; un amide tel que défini ci-dessus, de préférence le N,N-diméthylformamide ; un nitrile tel que défini ci-dessus, de préférence l'acétonitrile.

De façon avantageuse, on fait réagir un excès de chlorure d'oxalyle sur l'acide carboxylique II. Le chlorure d'acide de l'acide carboxylique II peut être
30 préparé de toute autre manière conventionnelle, tel que par action de SOCl_2 , de PCl_3 ou de PCl_5 .

Les amines de formule III sont facilement préparées par l'homme du métier par mise en œuvre de méthodes connues de l'homme du métier.

A titre d'illustration, le schéma 1 ci-dessous retrace les étapes de préparation d'une alcoolamine de formule III, dans laquelle R représente H, n représente 2, un premier -CXY représente -CH₂-, un second -CXY- représente -CH(CH₂-OSi R¹R²R³)-.

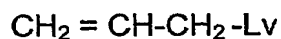
5



Au schéma 1, R¹, R² et R³ sont tels que définis ci-dessus

10

A l'étape i), on fait réagir en présence d'une base, un composé de formule VIII avec un dérivé allylique de formule IX :



15

où Lv est un groupe partant tel qu'un atome d'halogène, de préférence un atome de brome ; arylsulfonyl éventuellement substitué par alkyle (tel que toluènesulfonyl) ; ou alkylsulfonyl éventuellement halogéné (tel que mésyle ou CF₃-SO₂-).

Cette réaction peut être conduite dans un solvant polaire quelconque tel qu'un hydrocarbure aliphatique ou aromatique éventuellement halogéné, un amide ou un nitrile, tels que ceux définis ci-dessus ; ou bien encore dans un éther

(tel que l'éther de diéthyne, l'éther de diisopropyle, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthoxyéthane, l'éther diméthylque de diéthylène glycol) ; ou une cétone (telle que l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone, l'isophorone ou la cyclohexanone).

5 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, la base est une base inorganique telle que NaOH, KOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, KHCO₃ ou K₂CO₃.

De préférence, la température réactionnelle est comprise entre 15 et 40°C, mieux encore 20 et 30°C.

Habituellement, on utilise un léger excès du réactif IX par rapport à la
10 quantité du composé VIII mise en jeu.

Ainsi, de manière préférée, le rapport molaire du composé IX au composé VIII varie entre 1 et 3, mieux encore entre 1 et 2. De même, le rapport molaire de la base au composé VIII varie entre 1 et 3, par exemple entre 1 et 2.

A l'étape ii), on réalise l'oxydation de la double liaison terminale du
15 composé VII. Pour ce faire, on peut utiliser un agent d'oxydation tel que l'acide métachloroperbenzoïque.

La réaction est de préférence mise en œuvre dans un solvant aprotique polaire tel que l'un de ceux définis ci-dessus. De préférence, le solvant est un hydrocarbure aliphatique halogéné tel que le dichlorométhane.

20 De façon avantageuse cette réaction est réalisée à température ambiante, c'est à dire entre 15 et 35°C.

Lorsque l'acide métachloroperbenzoïque est utilisé comme agent oxydant, celui-ci est utilisé en léger excès par rapport à la quantité du composé VII. Là encore, un rapport molaire de l'agent oxydant au composé VII varie entre 1 et 3,
25 par exemple 1 et 2.

A l'étape iii), on traite l'époxyde de formule VI par action d'une base telle qu'un hydrure de métal alcalin ou un alcoolate de métal alcalin. Des exemples préférés d'alcoolates de métal alcalin sont le méthylate, l'éthylate ou le tert-butylate de sodium ou de potassium. Plus préférablement, la base est le
30 méthylate de sodium.

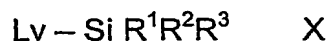
Lorsque la base est un alcoolate de métal alcalin, il est préférable de conduire la réaction dans l'alcool correspondant.

La température dépend plus particulièrement de la base choisie.

Lorsque la base est un alcoolate de métal alcalin, on procèdera, par exemple, à température ambiante, c'est-à-dire entre 15 et 35°C.

De façon habituelle, on pourra utiliser un large excès de base par rapport à la quantité d'époxyde présente, par exemple de 3 à 10 équivalents, de
5 préférence de 4 à 6 équivalents.

A l'étape iv), le dérivé silylé IV est préparé de façon connue en soi. Généralement on fait réagir le composé de formule X correspondant



où Lv, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis précédemment sur un composé de
10 formule V, en présence d'une base, telle qu'une base organique.

Des exemples de bases organiques appropriées sont la N-méthylmorpholine, la triéthylamine, la tributylamine, la diisopropyléthylamine, la dicyclohexylamine, la N-méthylpipéridine, la pyridine, la 4-(1-pyrrolidiny)pyridine, la picoline, la 4-(N,N-diméthylamino)pyridine, la 2,6-di-t-butyl-4-méthylpyridine, la
15 quinoléine, la N,N-diméthylaniline et la diéthylaniline. De préférence on utilise la triéthylamine en mélange avec de la 4-(N,N-diméthylamino)pyridine.

Lorsque Lv représente un atome d'halogène, et plus particulièrement un atome de chlore, la réaction est conduite dans un solvant aprotique polaire tel qu'un hydrocarbure aliphatique halogéné du type du dichlorométhane.

20 Cette réaction est avantageusement conduite à température ambiante, par exemple entre 15 et 35°C.

De façon conventionnelle, on utilise un excès du composé X par rapport à la quantité de composé V. De préférence, le rapport molaire de la quantité de dérivé silylé X sur le composé V varie entre 1 et 2 équivalents par exemple entre
25 1 et 1,5.

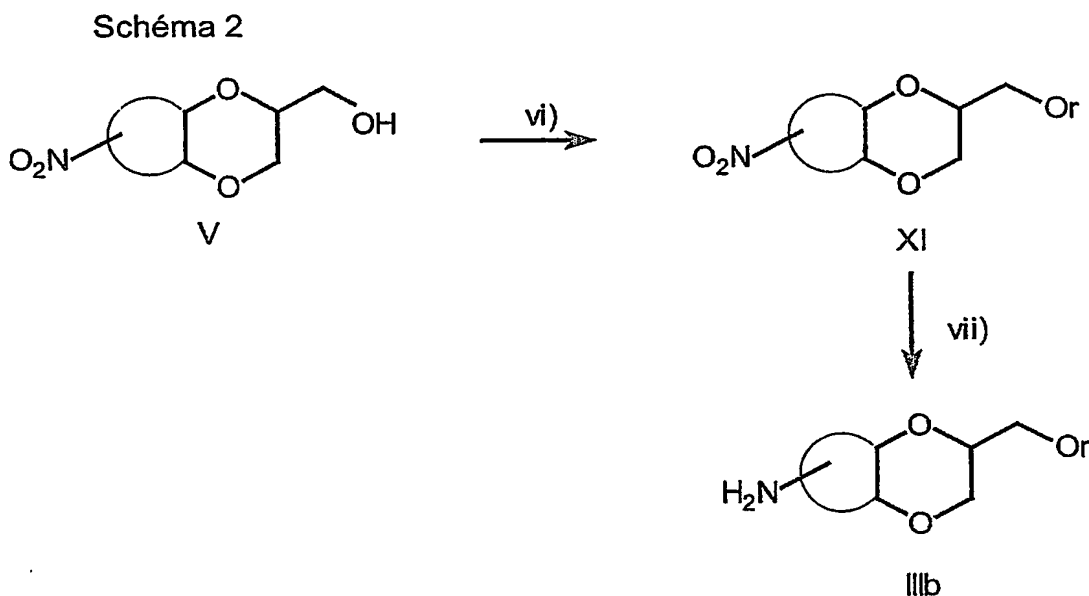
A l'étape v), on réalise l'hydrogénation de la fonction nitro en fonction amino. Cette réaction est par exemple conduite dans des conditions catalytiques, à une température comprise entre 15° et 35°C.

Le catalyseur pourra être par exemple le palladium sur charbon et le
30 solvant un alcanol en C₁-C₄, tel que l'éthanol ou le méthanol.

Le composé obtenu de formule IIIa est un composé de formule III à partir duquel peuvent être préparés de nombreux autres composés de formule III, par simple transformation chimique.

En variante, il est possible de préparer des composés de formule III par transformation du composé de formule V puis par hydrogénation de la fonction nitro en fonction amino.

A titre d'illustration, le schéma 2 propose la préparation d'un dérivé alkoxylé de formule IIIb :



où r représente alkyle en C₁-C₁₄.

A l'étape vi), on réalise l'alkylation du composé V. Cette réaction d'alkylation peut être réalisée dans des conditions classiques par exemple par action d'un iodure ou plus généralement d'un halogénure d'alkyle en présence d'un hydrure de métal alcalin, dans un solvant aprotique fortement polaire.

De manière particulièrement préférée, la base est l'hydrure de sodium. D'autres hydrures utilisables sont par exemple tels que ceux définis ci-dessus.

Pour cette réaction, une température comprise entre 10 et 30°C, de préférence 20 et 25°C convient particulièrement bien.

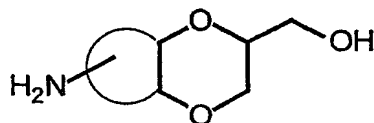
Lorsque le réactif est un iodure d'alkyle et la base est un hydrure de sodium, le solvant est préférablement le diméthylformamide.

Il est souhaitable que la base et l'iodure d'alkyle soient présents en excès dans le milieu réactionnel. Ainsi, à titre d'exemple, l'hydrure de sodium est présent à raison de 1,5 à 3 équivalents molaires par rapport au composé V et

l'iodure d'alkyle est présent à raison de 3 à 10 équivalents molaires par rapport au composé V.

La réaction d'hydrogénation de l'étape vii pourra avantageusement être réalisée dans les mêmes conditions que décrit ci-dessus pour l'étape v).

- 5 Les composés de formule IIIa et leurs dérivés de formule IIIc ci-dessous font partie intégrante de l'invention :

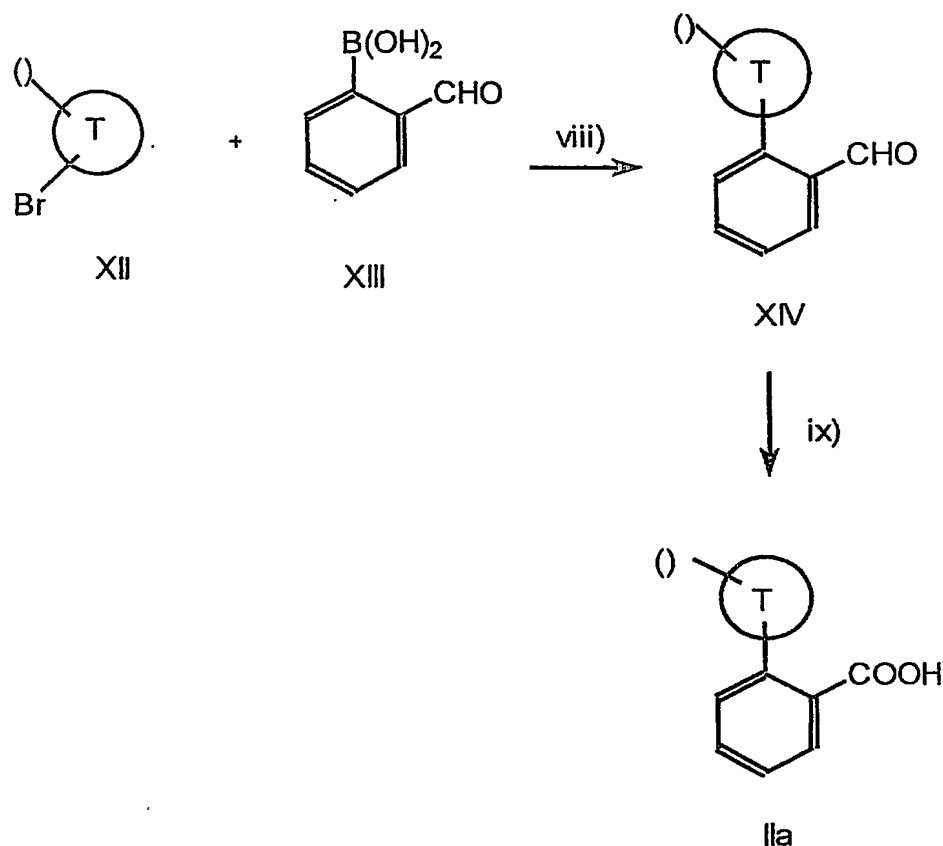


IIIc

- Les dérivés IIIc peuvent être obtenus (i) soit par hydrogénation catalytique
 10 dans des conditions similaires à celles explicitées ci-dessus, (ii) soit par déprotection de la fonction hydroxyle du composé IIIa, par exemple par action de fluorure de tétrabutylammonium dans les conditions décrites dans la littérature et, par exemple, à température ambiante (15-35°C), dans un solvant de type éther tel que le tétrahydrofurane, par action d'un large excès de fluorure de
 15 tétrabutylammonium (2 à 10 équivalents).

Lorsque A et T représentent indépendamment un groupe phényle éventuellement substitué, les composés de formule II peuvent être préparés par mise en œuvre du schéma 3 réactionnel suivant :

Schéma 3



où T représente phényle ; et

(-) désigne le ou les substituants éventuels de T.

- 5 A l'étape (viii), la condensation des composés XII et XIII peut être réalisée en présence de fluorure de césium et de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou d'un complexe équivalent du palladium 0.

De préférence, la réaction est conduite à une température comprise entre -10°C et 10°C , mieux encore entre -5°C et 5°C .

- 10 Comme solvant, il est souhaitable d'opérer dans un solvant aprotique polaire, tel qu'un éther et plus particulièrement l'éther diméthylique ou l'un quelconque des éthers mentionnés ci-dessus.

Pour la mise en œuvre de cette réaction, un léger excès du dérivé bromé est recommandé.

- 15 Ainsi, il est souhaitable que le rapport molaire du dérivé bromé XII à l'aldéhyde XIII varie entre 1 et 3, de préférence entre 1 et 2, mieux encore 1 et 1,5.

Le complexe du palladium est présent dans le milieu réactionnel en quantité catalytique. Un rapport moléculaire du complexe du palladium au composé XIII inférieur à 0,1, de préférence inférieur à 0,7 convient particulièrement bien.

5 Quant au rapport molaire du CsF au composé XIII, il varie entre 1 et 5, de préférence entre 2 et 4, mieux encore entre 2 et 3.

Le composé XIV est oxydé en composé IIa par action d'un agent oxydant.

Comme agent oxydant, on peut choisir l'un quelconque des agents oxydants connus dans la technique pour oxyder une fonction aldehyde en
10 fonction acide carboxylique.

Comme agent oxydant particulièrement préféré, on peut citer le réactif de Jones' ($\text{CrO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$).

Le solvant utilisable pour cette réaction est de préférence un solvant polaire miscible à l'eau, le réactif de Jones" étant une solution aqueuse de CrO_3 à
15 98 % dans H_2SO_4 . De manière préférée, le solvant est l'acétone.

Selon un mode de réalisation préféré, la température réactionnelle est maintenue entre -10°C et $+10^\circ\text{C}$, de préférence entre -5°C et $+5^\circ\text{C}$.

La quantité d'agent oxydant varie entre 1 et 10 équivalents molaires par rapport à la quantité d'aldéhyde mise en jeu, mieux encore entre 2 et 5.

20 En variante, la réaction d'oxydation du composé XIV en composé IIa peut être réalisée par action de permanganate de potassium.

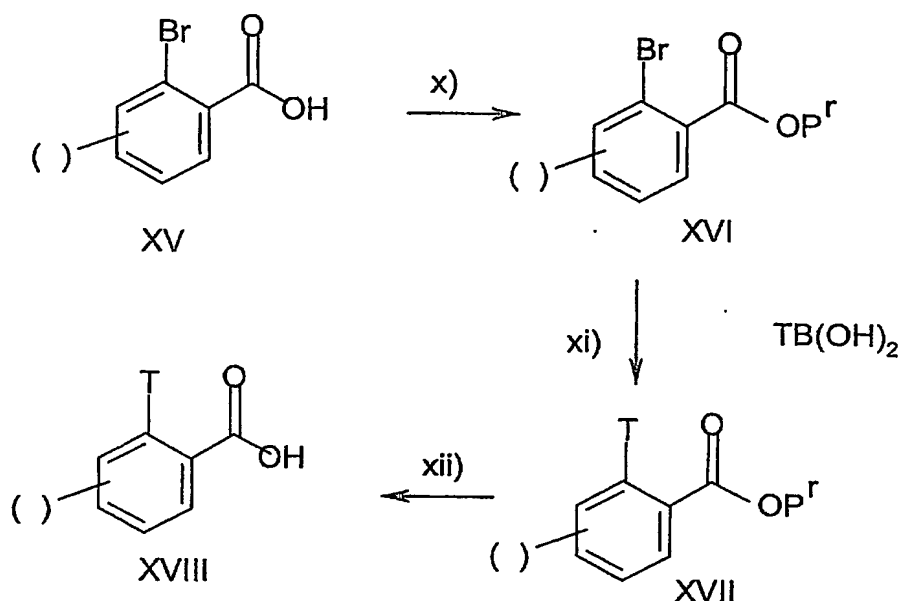
De façon avantageuse le rapport molaire du permanganate de potassium au composé XIV varie entre 1 et 5, de préférence entre 1 et 3, mieux encore entre 1,3 et 1,8.

25 La réaction est par exemple mise en œuvre en milieu monophasique aqueux, tel qu'un mélange d'eau et d'acétone dans une proportion variant entre 20/80 et 80/20.

La température réactionnelle est généralement comprise entre 10°C et 50°C , mieux encore entre 20°C et 40°C , par exemple entre 30°C et 35°C .

30 Lorsque A et T représentent indépendamment un groupe phényle éventuellement substitué, les composés de formule II correspondants peuvent être préparés par mise en œuvre du schéma 4 réactionnel suivant :

Schéma 4



où T représente phényle éventuellement substitué et le groupe phényle qui
 5 représente A peut être éventuellement substitué, (-) désignant le ou les
 substituants éventuels dans A.

A l'étape x), la fonction carboxylique du composé XV est protégée par un
 groupe P^r protecteur temporaire.

De tels groupes sont notamment décrits dans "*Protective Groups in*
 10 *Organic Synthesis*, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed. John Wiley and Sons, 1991
 et dans *Protecting Groups*, Kocienski P.J., 1994, Goerg. Thieme Verlag."

Plus préférablement, le groupe P^r est un groupe alkyle et la fonction
 carboxylique est protégée sous la forme d'un ester.

La réaction d'estérification peut être conduite par simple réaction de l'acide
 15 carboxylique XV avec l'alcool correspondant $P^r\text{-OH}$ où P^r représente alkyle, tel
 qu'alkyle en $C_1\text{-}C_4$ mieux encore méthyle, et ceci en présence d'un catalyseur
 acide tel qu'un acide sulfonique.

De tels acides sont notamment les acides alkylsulfoniques éventuellement
 halogénés (par exemple méthylsulfonique et trifluorométhylsulfonique), les acides
 20 arylsulfoniques éventuellement substitués par alkyle sur le noyau aryle (par
 exemple paratoluènesulfonique).

En toute rigueur un rapport stoechiométrique de l'acide catalyseur à l'alcool suffit.

Le solvant est généralement l'alcool utilisé comme réactif lequel est alors présent en large excès .

5 La température réactionnelle dans les conditions susmentionnées est habituellement maintenue entre 40°C et 150°C ; avantageusement cette température est la température de reflux du solvant.

A l'étape xi), on réalise le couplage du composé XVI avec TB(OH)₂ lequel est mis en œuvre en présence d'un complexe du palladium 0, tel que Pd(PPh₃)₄
10 et d'une base, de préférence une base inorganique tel qu'un hydroxyde de métal alcalin (par exemple de sodium ou de potassium), un bicarbonate de métal alcalin (bicarbonate de sodium ou de potassium), ou un carbonate de métal alcalin ou alcalinoterreux (par exemple le carbonate de sodium ou de potassium).

Des solvants appropriés sont les solvants aprotiques polaires tels que
15 ceux mentionnés précédemment. Parmi ceux-ci on préfère notamment les nitriles et notamment l'acétonitrile.

Cette réaction est généralement conduite en fixant le rapport molaire de TB(OH)₂ au composé de formule XVI entre 1 et 3, de préférence entre 1 et 2, mieux encore entre 1 et 1,4.

20 De même la base est utilisée en une quantité telle que le rapport molaire de la base au composé de formule XVI varie entre 1 et 3, par exemple entre 1 et 2, mieux encore entre 1 et 1,5.

Le complexe du palladium (0) utilisé est présent dans le milieu réactionnel en quantité catalytique.

25 Ainsi, de préférence le rapport molaire dudit complexe au composé de formule XVI varie entre 0,01 et 0,1.

A l'étape xii), l'ester de formule XVII est déprotégé. Les conditions réactionnelles seront facilement mises au point par l'homme du métier en fonction du groupe protecteur de la fonction carboxylique. Dans ce but l'homme
30 du métier pourra se reporter aux ouvrages mentionnés ci-dessus, à savoir *Protective Groups in Organic Synthesis* et *Protecting Groups* de Kocienski.

Lorsque le groupe Pr est un groupe alcoxy, la fonction carboxylique est facilement libérée par action d'une base, de préférence l'une des bases inorganiques mentionnées ci-dessus.

A titre d'illustration, l'utilisation de soude à une température comprise entre
 5 30 et 100°C dans un milieu alcoolique aqueux (tel qu'un mélange d'un alcool inférieur en C₁-C₄ – le méthanol – dans l'eau) est appropriée.

Les composés de formule I porteur de fonctions X_i et/ou Y_i particulières peuvent être obtenus par simple transformation des composés correspondants de formule I porteurs de fonctions précurseurs appropriées.

10 A titre d'illustration, un composé de formule I dans lequel X_i et/ou Y_i représentent u⁴-CO-G où u⁴ est alkylénoxy et G représente un groupe aliphatique hydrocarboné saturé peut être préparé à partir du composé correspondant de formule I dans lequel X_i et/ou Y_i représente u³-OW où u³ est alkylène et W représente H par acylation dans des conditions classiques.

15 Aussi, le groupement -CH₂-OH peut facilement être transformé en groupement -CH₂-O-CO-CH₃ par action de Ac₂O en présence d'une base par exemple par action de Ac₂O dans la pyridine.

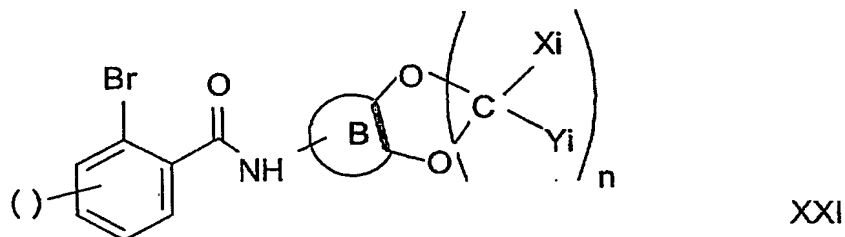
En guise d'exemple supplémentaire, il est possible de transformer une fonction -u³-OW où u³ est alkylène et W représente H en fonction -u⁵-CO-NH-J
 20 où u⁵ est alkylénoxy et où J est un groupe alkyle.

Pour ce faire, on fait réagir l'alkylisonitrile approprié sur le composé correspondant de formule I comprenant au moins une fonction X_i et/ou Y_i = u³-OW.

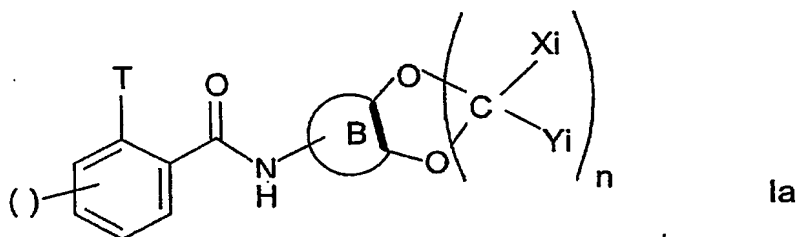
A titre d'exemple, la fonction -CH₂-OH est transformée en fonction
 25 CH₂-O-CO-NEt par action de EtNCO en présence de diisopropyléthylamine dans le dichlorométhane à 40°C.

Un autre exemple est celui de la transformation de la fonction u³-OW où u³ est alkylène et W représente H en fonction u³-OW où u³ est tel que défini ci-dessus et W est alkyle. Cette transformation peut être réalisée par action d'un
 30 hydrure basique tel que l'hydrure de sodium sur un halogénure d'alkyle (iodure de méthyle) dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde. Cette réaction peut provoquer la méthylation simultanée de toute fonction amino présente dans le composé de formule I.

Les composés de formule la dans laquelle T représente phényle éventuellement substitué ; A représente phényle éventuellement substitué ; et (-) désigne le ou les substituants éventuels dans A, peuvent être préparés par condensation d'un bromure de formule XXI :



dans laquelle (-), B, Xi, Yi et n sont tels que définis ci-dessus, avec un composé de formule $TB(OH)_2$ où T est tel que défini ci-dessus, en présence d'une base et d'un complexe du palladium 0, de façon à synthétiser le composé de formule la attendu :



Comme base utilisable, on préfère les bases minérales du type de NaOH, KOH, le carbonate de potassium ou de sodium, l'hydrogénocarbonate de potassium ou de sodium.

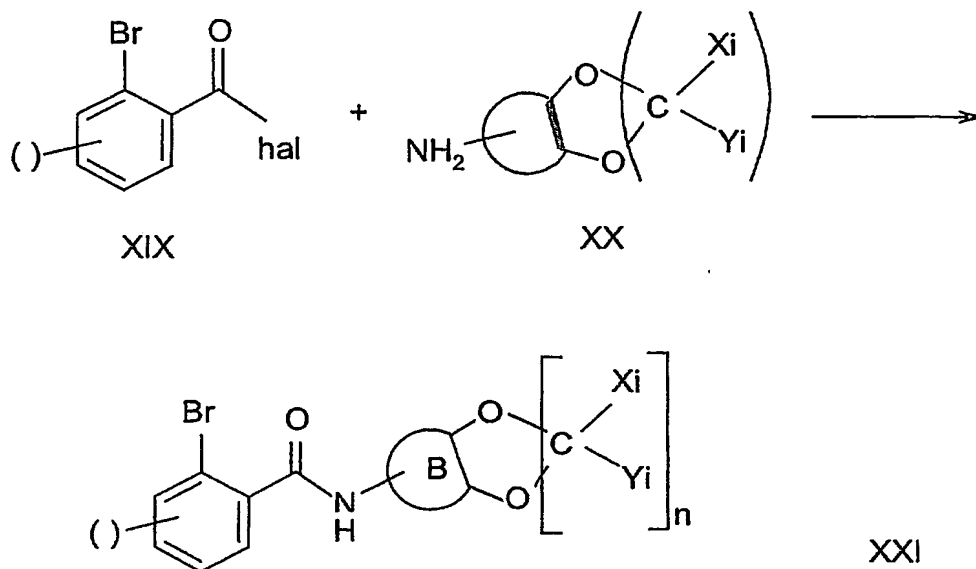
De manière préférée, le complexe du palladium est le tétrakis (triphénylphosphine)palladium (0).

Cette réaction est de préférence conduite dans un solvant aprotique polaire tel qu'un nitrile, par exemple l'acétonitrile. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à une température comprise entre 50° et 120°C, de préférence entre 75° et 90°C.

De préférence, on mettra en œuvre des quantités stoechiométriques des réactifs en présence $TB(OH)_2$ et du composé de formule XXI, $TB(OH)_2$ pouvant être utilisé en excès. De manière habituelle, le rapport molaire de $TB(OH)_2$ au composé de formule XXI varie entre 1 et 2 équivalents. De même, la base sera utilisée à raison de 1 à 2 équivalents par rapport au composé de formule XXI.

Enfin, une quantité catalytique du complexe de palladium 0 suffit généralement. Celui-ci sera par exemple présent, dans le milieu réactionnel, à raison de 1 à 5% molaire par rapport au composé de formule XXI.

Le composé intermédiaire de formule XXI peut être préparé par réaction du chlorure de formule XIX avec l'amine de formule XX suivant le schéma réactionnel suivant :



10

formules dans lesquelles (), Xi, Yi et n sont tels que définis ci-dessus et hal représente un atome d'halogène,

cette réaction étant préférablement conduite en présence d'une base.

Des exemples de base utilisable sont notamment les bases organiques du type de la triéthylamine, de la pyridine, la 4-diméthylaminopyridine, la 2,6-di-tertbutylpyridine, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO ou triéthylènediamine) ou un quelconque de leurs mélanges. De façon plus particulièrement préférée, on utilisera la 4-diméthylaminopyridine.

La réaction est préférablement conduite dans un solvant tel qu'un nitrile du type de l'acétonitrile.

L'addition du composé XIX au composé XX est réalisée à basse température, de préférence à une température comprise entre -10° et $+10^{\circ}\text{C}$, par exemple entre -5° et $+5^{\circ}\text{C}$. Puis le milieu réactionnel est maintenu le temps

nécessaire à température ambiante (à savoir à une température comprise entre 15° et 30°C, notamment entre 18° et 25°C).

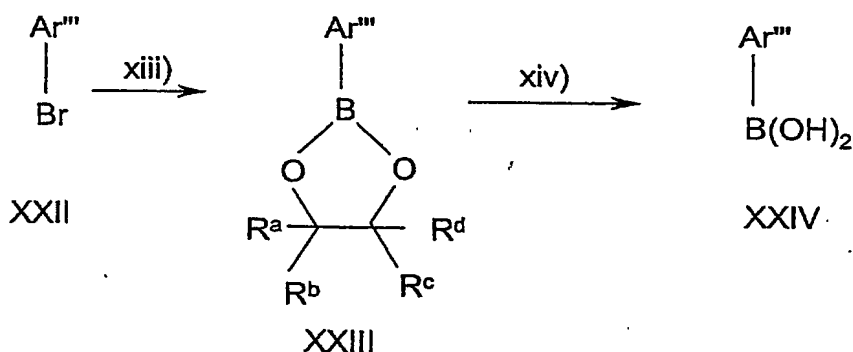
Le rapport molaire du composé XIX au composé XX est préférablement compris entre 1 et 1,5 équivalents, mieux encore entre 1 et 1,3.

5 La base sera introduite dans le milieu réactionnel à raison de 1 à 3 équivalents par rapport au composé XX, mieux encore à raison de 1,3 à 2 équivalents. Lorsque la base est un mélange de triéthylamine et de 4-diméthylaminopyridine, cette dernière est préférablement utilisée dans des quantités catalytiques.

10 Le composé de formule XIX peut être obtenu de façon conventionnelle à partir de l'acide carboxylique correspondant de formule XV, par exemple par action de chlorure d'oxalyle dans un solvant aprotique polaire et préférablement dans un hydrocarbure aliphatique halogéné du type du dichlorométhane, du chloroforme ou du tétrachlorure de carbone. Pour cette réaction, la température
15 du milieu réactionnel est préférablement maintenue entre -10°C et +10°C, notamment entre -5°C et +5°C, puis la température est ajustée entre 30° et 80°C, mieux encore entre 40° et 60°C.

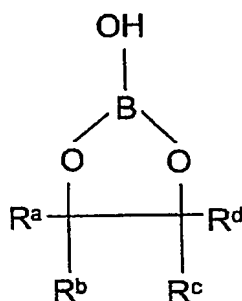
Les composés de formule TB(OH)_2 peuvent être simplement préparés par mise en œuvre du schéma réactionnel 5 suivant, lorsque T représente aryle
20 éventuellement substitué.

Schéma 5



25 formules dans lesquelles Ar''' représente aryle ; $\text{R}^a, \text{R}^b, \text{R}^c, \text{R}^d$ représentent indépendamment alkyle en C_1-C_6 .

A l'étape xiii), on fait réagir le composé XXII avec un borane de formule XXV :



XXV

dans laquelle R^{a} , R^{b} , R^{c} et R^{d} sont tels que définis ci-dessus, en présence d'une
 5 base telle qu'une base organique du type de celle mentionnée ci-dessus et
 préférablement en présence de triéthylamine, et en présence d'un complexe du
 palladium II tel qu'un chlorure de palladium II du type du chlorure de
 bis(triphénylphosphine)palladium (II).

De préférence, le rapport molaire du composé XXV au composé XXII varie
 10 entre 1 et 2 équivalents, par exemple entre 1,2 et 1,8 équivalents. Le chlorure de
 palladium II est présent en quantité catalytique dans le milieu réactionnel et par
 exemple à raison de 2% à 5% en mole par rapport au composé de formule XXII.

Comme solvant réactionnel, il est souhaitable d'opter pour un éther linéaire
 ou cyclique tel que l'éther diéthylique, l'éther ditert-butylique, le dioxane ou le
 15 tétrahydrofurane, de préférence le dioxane. La réaction est préférablement
 conduite à température ambiante, puis le milieu réactionnel est porté à plus haute
 température, par exemple entre 50° et 150°C, mieux encore entre 80° et 120°C.

A l'étape (xiv), l'on obtient le composé attendu de formule XXIV par action
 de périodate de sodium en présence d'acétate d'ammonium en milieu aqueux sur
 20 le composé de formule XXIII. Comme milieu réactionnel, l'on optera par exemple
 pour le mélange d'une cétone telle que l'acétone et d'eau ou le mélange d'un
 alcool inférieur (en $\text{C}_1\text{-C}_4$) et d'eau.

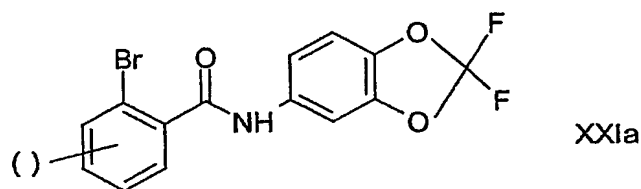
Une température appropriée est la température ambiante (15° à 35°C)
 telle qu'une température comprise entre 20° et 25°C. De manière avantageuse, le
 25 périodate de sodium est utilisé à raison de 2 à 5 équivalents, mieux encore à
 raison de 3 à 4 équivalents par rapport au composé XXIII de départ.
 Habituellement, le rapport molaire du périodate de sodium à l'acétate

d'ammonium est de 1. Plus généralement, la quantité d'acétate d'ammonium sera fixée entre 2 et 5 équivalents, mieux encore entre 3 et 4 équivalents par rapport au composé XXIII.

Certains des composés intermédiaires de formule XXI, XIV, IIa, IIIb, XI, IIIa et IV sont nouveaux et constituent un autre aspect de l'invention.

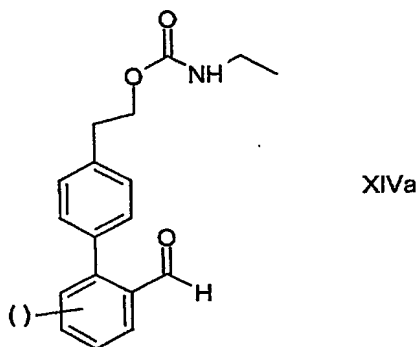
Plus précisément, l'invention a pour objet l'un des sous-groupes suivants de composés intermédiaires.

- les composés de formule XXIa :



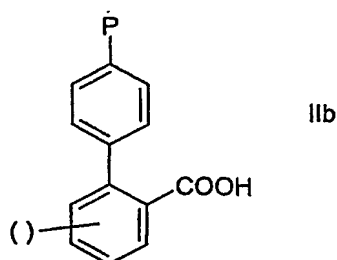
- 10 dans laquelle (→) désigne le ou les substituants éventuels du groupe phényle auquel est attaché (→), lesquels sont choisis parmi halogène, alkyle et alcoxy, et notamment ceux pour lesquels (→) représente méthyle.

- les composés de formule XIVa :



- 15 dans laquelle (→) désigne le ou les substituants éventuels du groupe phényle auquel est attaché (→), lesquels sont choisis parmi halogène, alkyle et alcoxy, et notamment ceux pour lesquels (→) désigne un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

- les composés de formule II b :



dans laquelle

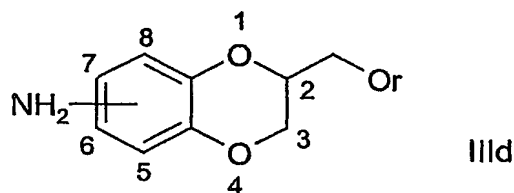
- P est choisi parmi $-\text{OCF}_3$ à condition que () ne représente pas hydrogène ;
 5 $-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$; et $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$;

(-) désigne le ou les substituants éventuels du groupe phényle auquel est attaché (-), lesquels sont choisis parmi hydrogène, halogène tel que chlore, alkyle tel que méthyle et alcoxy tel que méthoxy,

- 10 et notamment choisis parmi :

- acide 6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;
- acide 6-méthoxy-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;
- acide 6-chloro-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;
- acide 4'-isobutyryl-biphényl-2-carboxylique ;
- 15 - acide 4'-(2-acétoxy-éthyl)-biphényl-2-carboxylique ;
- acide 4'-(2-méthoxycarbonyl-éthyl)-biphényl-2-carboxylique ;
- acide 4'-(2-éthylcarbamoxyloxy-éthyl)-biphényl-2-carboxylique ;
- acide 4'-(2-éthylcarbamoxyloxy-éthyl)-6-méthyl-biphényl-2-carboxylique ;

- 20 • les composés de formule III d :

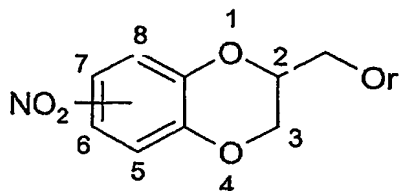


dans laquelle r représente (C_1-C_6) alkyle de préférence méthyle et NH_2 est situé en position 6 ou 7 à l'exclusion de la 2-éthoxyméthyl-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-7-ylamine,

- 25 et notamment ceux choisis parmi les :

- 3-méthoxyméthyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamine ; et
- 2-méthoxyméthyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamine ;

o les composés de formule XI a:



5

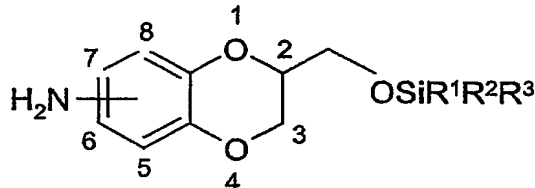
dans laquelle r représente (C₁-C₆)alkyle de préférence méthyle et NO₂ est situé en position 6 ou 7, à l'exclusion de la 2-éthoxyméthyl-7-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine,

et notamment ceux choisis parmi les :

10

- 2-méthoxyméthyl-7-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine ;
- 2-méthoxyméthyl-6-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine.

• les composés de formule IIIe :



15

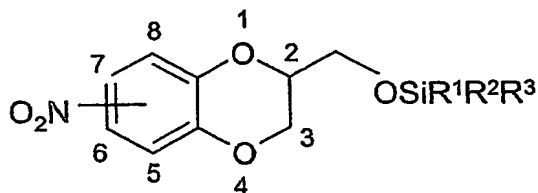
dans laquelle R¹, R² et R³ représentent indépendamment (C₁-C₆)alkyle et -NH₂ est situé en position 6 ou 7,

et notamment ceux choisis parmi les :

20

- 3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamine, et
- 2-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamine ;

• les composés de formule IVa :



dans laquelle R¹, R² et R³ représentent indépendamment (C₁-C₆)alkyle ; et NO₂ est situé en position 6 ou 7,

et notamment ceux choisis parmi les :

- 5 - *tert*-butyl-diméthyl-(7-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylméthoxy)-silane ;
- *tert*-butyl-diméthyl-(6-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylméthoxy)-silane.

10 Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés de formule I selon l'invention, en association avec un ou plusieurs excipients.

Ces compositions peuvent être administrées par voie orale sous forme de comprimés, de gélules ou de granules à libération immédiate ou à libération
15 contrôlée, par voie intraveineuse sous forme de solution injectable, par voie transdermique sous forme de dispositif transdermique adhésif, par voie locale sous forme de solution, crème ou gel.

Une composition solide pour une administration orale est préparée par addition au principe actif d'une charge et, le cas échéant, d'un liant, d'un agent
20 délitant, d'un lubrifiant, d'un colorant ou d'un correcteur de goût, et par mise en forme du mélange en un comprimé, un comprimé enrobé, un granulé, une poudre ou une capsule.

Des exemples de charges englobent le lactose, l'amidon de maïs, le saccharose, le glucose, le sorbitol, la cellulose cristalline et le dioxyde de silicium,
25 et des exemples de liants englobent le poly(alcool vinylique), le poly(éther vinylique), l'éthylcellulose, la méthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante, la gélatine, le Shellac, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropyl-méthylcellulose, le citrate de calcium, la dextrine et la pectine. Des exemples de lubrifiants englobent le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylèneglycol, la silice et les huiles
30 végétales durcies. Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour

une utilisation dans les médicaments. Des exemples de correcteurs de goût englobent le cacao en poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre. Bien sûr, le comprimé ou le granulé peut être convenablement enrobé de sucre,
5 de gélatine ou analogue.

Une forme injectable contenant le composé de la présente invention en tant que principe actif est préparée, le cas échéant, par mélange dudit composé avec un régulateur de pH, un agent tampon, un agent de mise en suspension, un agent de solubilisation, un stabilisant, un agent de tonicité et/ou un conservateur,
10 et par transformation du mélange en une forme injectable par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, selon un procédé classique. Le cas échéant, la forme injectable obtenue peut être lyophilisée par un procédé classique.

Des exemples d'agents de mise en suspension englobent la méthylcellulose, le polysorbate 80, l'hydroxyéthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante en poudre, la carboxyméthylcellulose sodique et le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé.
15

Des exemples d'agent de solubilisation englobent l'huile de ricin solidifiée par du polyoxyéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide, le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé et l'ester éthylique d'acide gras d'huile de ricin.

20 En outre, le stabilisant englobe le sulfite de sodium, le métrasulfite de sodium et l'éther, tandis que le conservateur englobe le p-hydroxybenzoate de méthyle, le p-hydroxybenzoate d'éthyle, l'acide sorbique, le phényl, le crésol et le chlorocrésol.

Les composés de formule I et les compositions pharmaceutiques de
25 l'invention sont utiles comme inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP). En tant que tels, ils sont utilisables dans le traitement de l'hypercholestérolémie, de l'hypertriglycéridémie, de l'hyperlipidémie, de la pancréatite, de l'hyperglycémie, de l'obésité, de l'athérosclérose et de dyslipidémies associées au diabète.

30 Ainsi, selon encore un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation d'un composé ou d'une composition pharmaceutique selon l'invention pour la préparation d'un médicament inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides.

Les composés de l'invention permettent également une inhibition de la sécrétion des apoprotéines B (apo B).

Les tests suivants ont été réalisés en vue de mettre en évidence l'inhibition de l'activité de la MTP et l'inhibition de la sécrétion d'apo B.

5

Analyse de l'inhibition de l'activité de la MTP

L'inhibition de l'activité de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP) a été testée en utilisant le protocole opératoire suivant.

L'inhibition de l'activité de la MTP par un composé peut être quantifiée par
10 l'observation de l'inhibition du transfert d'un triglycéride marqué, d'une particule
donneuse vers une particule acceptrice, en présence de MTP. La procédure de
préparation de la MTP est basée sur la méthode de Wetterau et Zilversmit
(Biochem. Biophys. Acta (1986) 875 : 610). Quelques grammes de foie de
hamster doré sont prélevés puis rincés plusieurs fois dans une solution de
15 sucrose à 250 mM à 0° C. Toutes les étapes suivantes se déroulent à +4° C. Un
homogénat à 50% dans du sucrose 250 mM est préparé avec un broyeur en
téflon puis centrifugé 10 minutes à 10000 g à +4°C. Le surnageant est alors
centrifugé à 105000 g pendant 75 minutes à +4° C. Le surnageant est éliminé et
le culot microsomial est repris dans 3 ml (par g de foie de départ) de tris/HCl 150
20 mM pH 8,0. Des fractions aliquotes de 1 ml sont conservées à -80° C jusqu'à
utilisation.

Après décongélation d'une fraction de microsomes (1 ml), 12 ml de
tampons réfrigérés Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM pH 7,4 et 1,2 ml de
desoxycholate (0,54 % dans l'eau) sont ajoutés. Après 30 minutes d'incubation à
25 +4° C sous légère agitation, la suspension est centrifugée à 105000 g pendant 75
minutes. Le surnageant contenant la MTP soluble est dialysé contre du tampon
Tris/HCl 150 mM, NaCl 40 mM, EDTA 1 mM, azoture de sodium 0,02% pH 7,4 (5
fois un litre en 2-3 jours). La MTP est conservée à +4° C, stable au moins 30
jours et est utilisée telle quelle dans le test.

30 Les particules donneuses (liposomes) sont préparées à partir de 208 µl de
L-phosphatidylcholine à 10 mg/ml dans le chloroforme et de 480 µl de [3H]-
trioléine à 0,5 mCi/ml dans le toluène. Après agitation, la solution est évaporée
sous azote, reprise par 6 ml de tampon Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM

pH 7,4 et mise à incuber au bain à ultrasons 30 minutes à température ambiante. Les liposomes sont conservés à +4° C et soniqués à nouveau 10 minutes avant chaque utilisation.

Les particules acceptrices sont des lipoprotéines de faible densité biotynylées (LDL-biot). Ces particules sont fournies par la société Amersham.

Le mélange réactionnel est réalisé en plaques blanches ½ puits non traitées (Corning Costar) par l'addition, dans l'ordre, de : 5 µl de tampon HEPES 50 mM, NaCl 150 mM, BSA 0,1% (w/v), azoture de sodium 0,05% (w/v), pH 7,4 ; 5 µl de liposomes ; 5 µl de LDL-biot ; 5 µl dans le DMSO de produits à tester ; 5 µl de MTP. Après 18-24 h d'incubation à 37° C, la réaction est arrêtée par l'ajout de 100 µl de billes Amersham SPA (Scintillation Proximity Assay) couplées à de la streptavidine et la radioactivité est comptée à l'aide d'un Top Count (Packard) au moins 1 heure après. L'inhibition du transfert des triglycérides par un composé se traduit par une diminution de la radioactivité transférée. Le pourcentage d'inhibition pour un composé donné est déterminé par rapport à des contrôles qui ne contiennent pas de composés dans le mélange réactionnel.

Les résultats sont exprimés en termes de CI_{50} , à savoir la concentration permettant une inhibition à 50% de la MTP. Ces résultats sont résumés dans le tableau suivant pour quelques composés représentatifs de l'invention.

TABLEAU

Exemple	CI_{50} (nM)
Exemple 33	230
Exemple 40	220
Exemple 42	270
Exemple 48	340
Exemple 49	136
Exemple 90	44
Exemple 91	223
Exemple 93	61
Exemple 94	193
Exemple 98	312

Analyse de la sécrétion d'apo B dans la lignée humaine de cellules HepG2 :

L'activité d'un composé selon l'invention peut être évaluée en mesurant l'inhibition de la sécrétion d'apo B dans les cellules HepG2.

Les cellules HepG2 (ECACC – numéro 85011430) sont utilisées comme modèle dans l'étude de la sécrétion hépatique in vitro de lipoprotéines (Dixon J. et Ginsberg H. – J. Lipid. Res. – 1993, 34:167-179).

Les cellules HepG2 sont mises en culture dans du milieu de Eagle modifié par Dulbecco contenant du sérum fœtal de veau à 10% (DMEM et FBS – Gibco) dans des plaques 96 puits en atmosphère de dioxyde de carbone 5% pendant 24 heures (confluence environ 70%).

Les composés à tester sont dissous à 2 ou 10 mM dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Des dilutions en série (1:3,16) sont faites dans le DMSO et sont ajoutées (1:200 – Robot Multimek Beckman) dans le milieu de croissance (200 microlitres) puis finalement incubées pendant 24 heures dans les différents puits contenant les cellules HepG2.

Le surnageant de culture de 24 heures dilué au 1:5 (phosphate buffer saline : PBS contenant 1% de sérum albumine bovine) est testé selon une méthode sandwich-ELISA spécifique de l'apo B humaine.

Les résultats sont exprimés en termes de CI_{50} , à savoir la concentration assurant 50% d'inhibition de la sécrétion d'apo B dans les cellules Hep G2.

Ces résultats sont réunis dans le tableau ci-dessous pour quelques composés représentatifs de l'invention.

20

TABLEAU

Exemple	CI_{50} (nM)
Exemple 32	97
Exemple 33	68
Exemple 41	129
Exemple 49	302
Exemple 51	72
Exemple 53	195
Exemple 20	65
Exemple 21	197
Exemple 69	288
Exemple 57	219
Exemple 90	30
Exemple 91	213
Exemple 93	65
Exemple 94	66
Exemple 95	24
Exemple 96	13
Exemple 99	86

Les exemples suivants illustrent plus en détail la présente mention.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont ceux des protons, relevés à 300 MHz, et à température ambiante. Les déplacements chimiques
5 sont exprimés en ppm et leur référence est prise dans chaque cas sur le signal du solvant deutérié (chloroforme à 7,25 ppm ou diméthylsulfoxyde à 2,5 ppm).

Les signaux sont décrits avec les abréviations suivantes : s = singulet, d = doublet, t = triplet, dd = doublet de doublets, dt = doublet de triplets, td = triplet de doublets, m = multiplet, sep = septuplet.

10 Les spectres de masse sont effectués sur un appareil de LC/MS Platform-LC de Waters/Micromass en mode électrospray positif avec une tension de cône de 20 volts.

Pf désigne le point de fusion.

MS désigne les données de spectrométrie de masse.

15 RMN désigne les données de résonance magnétique nucléaire.

Préparation 1

Préparation du 4-acétoxyéthyl-1-bromobenzène

2,0 ml (28,1 mmol) de chlorure d'acétyle ont été ajoutés à une solution
20 refroidie par de la glace de 3,76 g (18,7 mmol) d'alcool 4-bromophénéthylque et de 5,2 ml (37,3 mmol) de triéthylamine dans du dichlorométhane. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 heure avant d'être dilué dans l'éther diéthylique. La phase organique est lavée avec 1N HCl (2 fois), une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, puis une solution aqueuse saturée en sel
25 avant séchage sur sulfate de magnésium anhydre et concentration sous pression réduite. Le produit brut obtenu (4,56 g, 100%) est pur et ne nécessite pas de purification supplémentaire.

Préparation 2

30 Préparation du 4'-acétoxyéthyl-biphényl-2-carboxaldéhyde

A un mélange de 4,56 g (18,7 mmol) d'acétate de 4-bromophénéthyle, de 2,56 g (17,1 mmol) d'acide 2-formylbenzèneboronique et de 7,78 g (51,2 mmol) de fluorure de césium dans 86 ml de 1,2-diméthoxyéthane sous azote on ajoute

590 mg (1,11 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Le mélange résultant est chauffé à 90°C pendant une nuit. Après refroidissement du milieu réactionnel, on dilue avec de l'eau et extrait trois fois à l'éther diéthylique. Le mélange combiné des différentes fractions extraites est lavé avec de l'eau, puis une solution aqueuse saturée en sel avant séchage sur sulfate de magnésium anhydre et concentration sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair (acétate d'éthyle/hexane) pour donner 1,97 g (50%) de produit pur.

10 Préparation 3

Préparation de l'acide 4'-acétoxyéthyl-biphényl-2-carboxylique

A une solution de 4,0 g (14,9 mmol) de l'aldéhyde préparé à la préparation 2 ci-dessus, dans 75 ml d'acétone à 0°C , on ajoute goutte à goutte 11,2 ml d'une solution de réactif de Jones préparée par dissolution de 35 g de CrO_3 dans H_2SO_4 à 98% (31,6 ml) dans 100 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant six heures. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'éther diéthylique et filtré sur du gel de silice (lavage à l'éther). Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther diéthylique et lavé deux fois avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel avant séchage sur du sulfate de magnésium anhydre et concentration sous pression réduite. Le rendement est de 2,77 g (65%).

Préparation 4

Préparation du 4-(1-hydroxy-2-méthyl-propyl)-1-bromobenzène

25 A une solution de 7,4 g (40 mmol) de 4-bromobenzaldéhyde dans 20 ml d'éther diéthylique à -78°C maintenue sous azote, on ajoute 20 ml d'une solution 2M de chlorure de isopropylmagnésium dans le tétrahydrofurane (40 mmol), et ceci, goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est maintenu à -78° sous agitation pendant deux heures, à la suite desquelles, la réaction est stoppée par addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. 30 Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante, jusqu'à atteindre cette température ambiante, à la suite de quoi la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique. Les fractions étherées combinées sont lavées ensuite avec du

1N HCl, de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel avant séchage sur sulfate de magnésium anhydre et concentration sous pression réduite. 8,33 g de produit brut est obtenu présentant une pureté de 60%, le reste étant constitué de l'aldéhyde de départ.

5

Préparation 5

Préparation du 4-(1-oxo-2-méthylpropyl)-1-bromobenzène

A une solution de 4,7g (environ 20,5 mmol) de l'alcool obtenu à la préparation 4 (d'une pureté de 60%, tel qu'il résulte de la réaction mise en œuvre
10 à la préparation 4) dans 61 ml d'acétone, on ajoute 15,4 ml d'une solution du réactif de Jones préparé par dissolution de 35g de CrO_3 dans H_2SO_4 à 98% (31,6 ml) dans 100 ml d'eau.

Après deux heures une analyse par chromatographie sur couche mince montre que tout le produit de départ a été consommé. Le milieu réactionnel est
15 alors filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'éther diéthylique, lavé avec un 1N NaOH (deux fois), à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en sel. La phase organique est alors séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite pour conduire à 2,85 g (environ 46% de 4-bromobenzaldéhyde). Le produit est assez pur pour être
20 utilisé sans purification ultérieure.

Préparation 6

Préparation du 4'-(1-oxo-2-méthyl-propyl)-biphényl-2-carboxaldéhyde

A une solution de 2,78g (12,25 mmol) de la bromocétone obtenue à la
25 préparation 5 précédente, de 1,67g (11,15 mmol) d'acide 2-formyl-benzèneboronique et de 5,07 (33,37 mmol) de fluorure de césium dans 56 ml de 1,2-diméthoxyéthane maintenu sous azote, on ajoute 385 mg (0,33 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Le mélange résultant est chauffé à 0°C pendant une nuit. Après refroidissement du milieu réactionnel, on dilue avec de l'eau et on extrait trois fois
30 avec de l'éther diéthylique. Les fractions combinées extraites sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en sel avant séchage sur le sulfate de magnésium anhydre et concentration sous pression réduite. Le produit brut est

purifié par chromatographie éclair (acétate d'éthyle/hexane) pour conduire à 1,56g (55%) de produit pur.

Préparation 7

5 Préparation de l'acide 4'-(1-oxo-2-méthylpropyl)-biphényl-2-carboxylique

A une solution de 1,3g (5,15 mmol) de l'aldéhyde obtenu à la préparation 6 dissous dans 20 ml d'acétone maintenu à 0°C, on ajoute 5 ml d'une solution du réactif de Jones préparé par dissolution de 35g de CrO₃ dans 98% d'H₂SO₄ (31,6 ml) dans 100ml d'eau. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante
10 toute une nuit. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est repris dans l'éther diéthylique et filtré sur du gel de silice (lavage à l'éther diéthylique). Le filtrat est extrait avec 1N NaOH. Les fractions basiques sont ensuite acidifiées par du 1N HCl puis extraites trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les fractions d'acétate d'éthyle sont lavées avec de l'eau puis une
15 solution aqueuse saturée en sel avant séchage sur sulfate de magnésium anhydre et concentration sous pression réduite. Le rendement est de 1,40g (100%).

Préparation 8

20 Préparation du 4-éthylaminocarbonyloxyéthyl-1-bromobenzène

On dissous 2,0g (9,95 mmol) d'alcool p-bromophénéthylque dans 15 ml de dichlorométhane et on y ajoute 1,73 ml (1,29 g, 9,95 mmol) de *N,N*-diisopropyléthylamine. Le milieu réactionnel est traité avec 1,42g (19,9 mmol) d'isocyanate d'éthyle dans 5 ml de dichlorométhane puis chauffé à 40°C toute
25 une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante, puis dilué en utilisant du dichlorométhane avant d'être lavé avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite pour conduire à 3,13g de produit brut. Ce produit brut est purifié par chromatographie sur une
30 colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange 1:1 d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole, de façon à conduire à une huile incolore pure (1,64g, à savoir 61% de rendement).

Préparation 9

Préparation du 4'-éthylaminocarbonyloxyéthyl-biphényl-2-carboxaldéhyde

On ajoute 0,203g (0,176 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ à une solution de 1,23g (8,23 mmol) d'acide benzaldéhyde-2-boronique, de 1,60g (5,88 mmol) du bromure obtenu à la préparation 8 et 2,66g (17,5 mmol) de fluorure de césium dans 22 ml de 1,2-diméthoxyéthane. La solution est alors chauffée à 85°C toute une nuit sous azote. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante, puis dilué avec de l'éther diéthylique et lavé trois fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le produit brut (1,96g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle:hexane dans un rapport 1:4. Le produit est obtenu sous forme d'huile jaune pâle (1,35g : un rendement de 77%).

Préparation 10

Préparation de l'acide 4'-éthylaminocarbonyloxyéthyl-biphényl-2-carboxylique

1,34g (4,51 mmol) de l'aldéhyde obtenu à la préparation 9 sont dissous dans 11 ml d'acétone et refroidis à 0°C. On ajoute, goutte à goutte, 3 ml d'un réactif de Jones préparé par dissolution de 35g (350 mmol) de trioxyde de chrome en solution dans de l'acide sulfurique à 98% (31,6 ml) dans 100 ml d'eau. Puis la solution est agitée à 0°C pendant 1 heure. On laisse, ensuite, le milieu réactionnel sous agitation toute une nuit à température ambiante. A ce point, les sels de chrome ont précipité du milieu réactionnel. La solution est filtrée sur silice, le produit étant entraîné par lavage à l'acétate d'éthyle. La phase organique est extraite avec 1M NaOH, de façon à entraîner le produit dans la phase aqueuse en laissant les impuretés dans la phase organique. La phase aqueuse est alors acidifiée avec un 1M HCl et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole dans le rapport de 2:1. On obtient ainsi un solide incolore (1,0g:un rendement de 71%).

Préparation 11

Préparation du 3-nitro-6-allyloxy-phénol

A une solution de 7,52g (48,5 mmol) de 4-nitro crésol dans 125 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 7,59g (54,9 mmol) de K_2CO_3 , puis 4,7 ml (54,3 mmol) de bromure d'allyle. Le milieu réactionnel résultant est agité à température ambiante toute une nuit, puis dilué avec de l'eau et extrait deux fois à l'éther diéthylique. Les traces de crésol de départ restent ainsi dans la phase aqueuse basique. Les fractions étherées combinées (contenant un mélange du dérivé monoallylique souhaité et du dérivé bisallylique) sont alors extraites avec un 1N NaOH par deux fois. La phase étherée est alors écartée et les fractions basiques combinées sont acidifiées à pH 3 avec 2N HCl. La phase aqueuse est alors extraite avec de l'éther par trois fois. Les fractions étherées combinées sont alors lavées avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel avant séchage sur sulfate de magnésium anhydre et concentration sous pression réduite. 4,18g (44%) du dérivé monoallylique désiré sont obtenus, celui-ci étant suffisamment pur pour être utilisé sans purification ultérieure.

Préparation 12

Préparation de l'époxyde du 3-nitro-6-allyloxy-phénol

A une solution de 4,18g (21,4 mmol) du composé allylique obtenu à la préparation 11 dans 42 ml de dichlorométhane, on ajoute 6,8g (23,6 mmol) d'acide métachloroperbenzoïque à 60%. Le milieu réactionnel est agité toute une nuit à température ambiante, jusqu'à ce qu'une analyse par chromatographie sur couche mince, indique la consommation de la totalité du produit de départ. Le mélange réactionnel est alors dilué avec de l'éther diéthylique et extrait trois fois avec une solution saturée en bicarbonate de sodium. La phase organique est alors lavée avec de l'eau puis une solution aqueuse saturée en sel et séchée sur sulfate de magnésium anhydre, puis concentrée sous pression réduite. Le milieu réactionnel brut est alors trituré à l'éther diéthylique de façon à éliminer l'excès d'acide métachloroperbenzoïque et ses sous-produits, ce qui conduit à 2,68g (59%) de l'époxyde souhaité dont la pureté est suffisante pour être utilisé sans purification ultérieure.

Préparation 13

Préparation du 7-nitro-2-hydroxyméthyl-benzodioxane

A une solution de 2,68g (12,7 mmol) de l'époxyde obtenu à la préparation 12 dans 50 ml de méthanol, on ajoute 2,75g (50,9 mmol) de méthylate de sodium. Le mélange réactionnel résultant est agité à température ambiante toute une nuit, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est dilué avec de l'eau et extrait trois fois par de l'acétate d'éthyle. Les fractions combinées sont lavées avec un 1N NaOH, de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le produit résultant, 1,92g (72%) est utilisé dans la suite sans purification ultérieure.

Préparation 14

Préparation du 7-nitro-2-tertiobutyldiméthylsilyloxyméthyl-benzodioxane

A une solution de 1,06g (5 mmol) de l'alcool obtenu à la préparation 13 dans 30 ml de dichlorométhane contenant 2,6 ml (10 mmol) de triéthylamine et 61 mg (0,5 mmol) de 4-diméthylaminopyridine, on ajoute 2,09g (7,5 mmol) d'une solution de chlorure de t-butyldiméthylsilyle dans 20 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante toute une nuit, puis dilué avec de l'éther diéthylique, lavé avec 1N HCl, une solution saturée en bicarbonate de sodium, de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le produit résultant brut est purifié par chromatographie éclair de façon à conduire au produit désiré (1,4g, à savoir 86% de rendement).

Préparation 15

Préparation du 7-amino-2-tertiobutyldiméthylsilyloxy-méthyl-benzodioxane

On dissous 1,4g (4,3 mmol) du nitrobenzodioxane obtenu à la préparation 14 dans 25 ml d'éthanol. On ajoute au milieu réactionnel 200 mg de palladium sur charbon à 10% et on agite toute une nuit sous atmosphère d'hydrogène (40 psi). Le catalyseur est alors éliminé par filtration et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, ce qui conduit à l'aniline attendue, laquelle est purifiée par chromatographie éclair en utilisant comme éluant un mélange d'éther diéthylique et d'hexane. Le rendement obtenu est de 89% (1,14g).

Préparation 16

Préparation du 7-nitro-2-méthoxyméthyl-benzodioxane

A une suspension de 400 mg (10mmol) d'hydruure de sodium (à 60% dans l'huile) lavée à l'hexane dans 1 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 1,05g (5 mmol) de l'alcool obtenu à la préparation 13 dans 1,5 ml de *N,N*-diméthylformamide. Après agitation à température ambiante pendant une heure, on ajoute 1,05g (5 mmol) d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel résultant est laissé sous agitation à température ambiante toute une nuit, puis la réaction est stoppée par addition lente d'eau. Le milieu réactionnel est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les fractions organiques obtenues sont lavées avec de l'eau, puis une solution aqueuse saturée en sel avant séchage sur sulfate de magnésium anhydre et concentration sous pression réduite. On obtient ainsi 1,08g (96% de rendement) du produit brut, lequel est utilisé ensuite sans purification ultérieure.

Préparation 17

Préparation du 7-amino-2-méthoxyméthyl-benzodioxane

On dissous 531 mg (2,35 mmol) du nitrobenzodioxane obtenu à la préparation 16 dans 20 ml d'éthanol. On ajoute au milieu réactionnel 140 mg de Palladium sur charbon à 10% et on laisse toute une nuit sous agitation sous une atmosphère d'hydrogène (40 psi). Le catalyseur est ensuite éliminé par filtration et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, ce qui conduit à l'aniline attendue, laquelle est purifiée par chromatographie éclair en utilisant un mélange d'éther diéthylique et d'hexane, comme éluant. Le rendement résultant est de 419g (91%).

Préparation 18

Préparation de l'acide 4'-isopropylbiphényl-2-carboxylique

Etape a

4'-Isopropylbiphényl-2-carboxaldéhyde

Un mélange de 30,0 g (0,20 mol) d'acide 2-formylphénylboronique, de 43,8 g (0,22 mol) de 4-bromoisopropylbenzène, de 91,0 g (0,60 mol) de fluorure

de césium et de 6,9 g (0,0060 mol) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) dans 700 ml de 1,2-diméthoxyéthane est porté à reflux sous atmosphère d'azote pendant 3 heures. Après refroidissement, 1,5 l d'éther diéthylique et 1 l d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel et la phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle : 30/1) pour donner 25,3 g (56,4 %) d'une huile jaune clair correspondant au composé du titre.

RMN : (CDCl₃) δ (ppm) : 1,31 (6 H, d, J = 7 Hz) ; 2,99 (1 H, sep, J = 7 Hz) ; 7,26-7,39 (4 H, m) ; 7,41-7,53 (2 H, m) ; 7,54-7,69 (1 H, m) ; 7,93-8,13 (1 H, m) ; 10,01 (1 H, s).

IR :

ν (C=O) : 1694 cm⁻¹

Etape b

15 Acide 4'-isopropylbiphényl-2-carboxylique

A une solution à température ambiante de 22,4 g (0,10 mol) de 4'-isopropylbiphényl-2-carboxaldéhyde dans 500 ml d'acétone, on ajoute en 15 minutes une solution de 23,7 g (0,15 mol) de permanganate de potassium dans 500 ml d'eau. La température du milieu réactionnel s'élève jusqu'à 32 °C et celui-ci est agité pendant 4 heures à température ambiante. Après addition d'une solution de thiosulfate de sodium et acidification par de l'acide chlorhydrique 10 N, la solution obtenue est extraite par 2 x 500 ml de dichlorométhane. Cette solution organique est extraite par de la soude N puis la solution sodée est lavée à l'éther diéthylique, neutralisée par de l'acide chlorhydrique N et extraite au dichlorométhane. Ces extraits organiques sont séchés sur sulfate de sodium, concentrés et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle : 2/1) pour donner 5,8 g (24,1 %) d'un solide correspondant au composé du titre.

RMN : (CDCl₃) δ (ppm) : 1,29 (6 H, d, J = 7 Hz) ; 2,94 (1 H, sep, J = 7 Hz) ; 7,18-7,33 (4 H, m) ; 7,34-7,45 (2 H, m) ; 7,48-7,61 (1 H, m) ; 4,85-8,05 (1 H, m).

Sont préparés de la même façon les acides intermédiaires suivants :

acide 3'-(trifluorométhyl)biphényl-2-carboxylique,

acide 3',4'-diméthylbiphényl-2-carboxylique,
 acide 4'-(trifluorométhoxy)biphényl-2-carboxylique,
 acide 4'-isopropylbiphényl-2-carboxylique.

5 Préparation 19

Préparation de l'acide 6-méthyl-4'-(trifluorométhoxy)biphényl-2-carboxylique

Etape a

2-Bromo-3-méthylbenzoate de méthyle

Un mélange de 3,3 g (15,3 mmol) d'acide 2-bromo-3-méthylbenzoïque et de 2,9
 10 g (15,3 mmol) d'acide p-toluènesulfonique dans 77 ml de méthanol est porté une
 nuit à reflux. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous
 pression réduite et le résidu est repris à l'éther diéthylique, lavé 2 fois par une
 solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis à l'eau et enfin avec de
 la saumure. La solution organique est séchée sur du sulfate de magnésium
 15 anhydre et concentrée sous pression réduite. La substance brute (3,43 g,
 Rendement = 96 %) est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

Etape b

6-Méthyl-4'-(trifluorométhoxy)biphényl-2-carboxylate de méthyle

20 A une solution de 2,0 g (8,7 mmol) de 2-bromo-3-méthylbenzoate de méthyle et
 de 2,16 g (10,5 mmol) d'acide 4-(trifluorométhoxy)boronique dans 25 ml
 d'acétonitrile, on ajoute 25 ml (10,0 mmol) d'une solution aqueuse 0,4 M de
 carbonate de sodium, puis 303 mg (0,26 mmol) de tétrakis(triphényl-
 phosphine)palladium(0). Le mélange est porté à reflux pendant une nuit ; après
 25 refroidissement, le milieu réactionnel est dilué par 50 ml d'eau et extrait à l'éther
 diéthylique. Les extraits organiques rassemblés sont lavés 2 fois à l'eau, séchés
 sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrés sous pression réduite. Le
 résidu est purifié par flash chromatographie (éluant : 5 % d'éther diéthylique dans
 l'hexane) pour donner 2,4 g (89 %) du composé du titre.

30 Etape c

Acide 6-méthyl-4'-(trifluorométhoxy)biphényl-2-carboxylique

A une solution de 2,4 g (7,74 mmol) de 6-méthyl-4'-(trifluorométhoxy)biphényl-2-
 carboxylate de méthyle dans 40 ml de méthanol, on ajoute sous agitation une

- solution de 8,5 ml (17,03 mmol) de soude 2 N, puis le milieu réactionnel est porté à 60 °C pendant 3 heures. Après addition de 5,0 ml (10,02 mmol) supplémentaires de soude 2 N, le chauffage à 60 °C est poursuivi pendant une nuit. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite ; le résidu est repris par 150 ml d'eau, acidifié avec de l'acide chlorhydrique 2 N et extrait 2 fois à l'acétate d'éthyle. Les extraits rassemblés sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de magnésium anhydre et concentrés sous pression réduite. Le solide blanc obtenu est séché dans une étuve sous vide pour donner 2,1 g (92 %) du composé du titre.
- 10 Est préparé de la même façon l'acide intermédiaire suivant :
acide 4'-éthyl-6-méthylbiphényl-2-carboxylique.

Exemples :

- Mode opératoire typique de préparation d'un composé de formule I à partir d'un acide carboxylique à fonction -COOH libre, de formule II et d'une amine de formule III.
- 15

- Une solution de l'acide carboxylique (0,2 mmol) dans 0,3 ml d'un mélange volumétrique dans un rapport 1 : 9 de *N,N*-diisopropyléthylamine et de *N,N*-diméthylformamide est ajoutée à une solution de l'amine (0,2 mmol) dans le même mélange (0,3 ml). Un volume supplémentaire de 0,03 ml de *N,N*-diisopropyléthylamine est ensuite ajouté suivi par une solution d'hexa-fluorophosphate de *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium (HBTU) (0,24 mmol) dans 0,3 ml de *N,N*-diméthylformamide. Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit. Après évaporation du solvant, le mélange est dissout dans du dichlorométhane et lavé successivement par 3 fois 1 ml d'une solution aqueuse de carbonate de potassium (7 % en poids/volume) et par 1 ml d'eau. Après analyse par LC/MS, le solvant est évaporé à sec.
- 20 25

- Autres solvants utilisables à la place du *N,N*-diméthylformamide :
30 dichlorométhane et acétonitrile.

Autres réactifs de couplage utilisables à la place de l'HBTU : hexafluorophosphate de *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium, chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3'-diméthylaminopropyl)carbodiimide, chloro-

formiate d'isobutyle, chlorure de méthanesulfonyle, hexafluorophosphate de bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium, tétrafluoroborate de chloro-*N,N,N',N'*-bis(tétraméthylène)formamidinium.

Autres bases utilisables à la place de la *N,N*-diisopropyléthylamine : 4-
5 diméthylaminopyridine, triéthylamine, *N*-méthylmorpholine.

Mode opératoire typique de préparation d'un composé de formule I à partir d'un chlorure d'acide carboxylique (dérivé activé d'un acide carboxylique de formule II) et d'une amine de formule III

10 Etape a

Préparation des chlorures d'acide carboxylique à partir des acides carboxyliques

A un mélange de 1,05 mmol d'acide carboxylique et de 0,18 ml (2,06 mmol) de chlorure d'oxalyle dans 5 ml de dichlorométhane, on ajoute 2-3 gouttes
15 d'une solution à 30 % de *N,N*-diméthylformamide dans le dichlorométhane. Le mélange résultant est agité à 0 °C pendant 1,5 heure ; il est ensuite dilué avec 3,5 ml de dichlorométhane anhydre et utilisé immédiatement sans autre traitement dans l'étape suivante.

20 Etape b

Préparation des carboxamides à partir des chlorures d'acide carboxylique et des amines

A 550 µl (0,15 mmol) d'une solution d'amine dans le dichlorométhane anhydre, on ajoute successivement 26 µl (0,15 mmol) de *N,N*-diisopropyléthylamine et 550 µl (0,165 mmol) de la solution de chlorure d'acide
25 précédemment obtenue. Le mélange est agité une nuit à température ambiante puis est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est dissout dans 1,2 ml de dichlorométhane et additionné de 2 ml d'une solution aqueuse 0,5 N d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée successivement
30 par 2 fois 800 µl d'eau, par 800 µl d'acide chlorhydrique 0,5 N et par 800 µl d'eau. Après analyse par LC/MS, le solvant est évaporé à sec.

Autres solvants utilisables à la place du dichlorométhane : *N,N*-diméthylformamide et acétonitrile.

A titre d'illustration, sont proposés ci-dessous les modes opératoires spécifiques de préparation de quelques exemples de l'invention.

Exemple 17

5 A une solution de 941 mg (3,18 mmol) de l'amine obtenue à la préparation
15 dans 20 ml d'acétonitrile contenant 650 μ l (4,66 mmol) de triéthylamine et 42
mg (0,35 mmol) de 4-diméthylaminopyridine, maintenue sous agitation, on ajoute
une solution de 895 mg (3,46 mmol) d'acide 4'-isopropyl-biphényl-2 carboxylique
dans 23 ml d'acétonitrile. On poursuit l'agitation à température ambiante toute
10 une nuit. Le mélange réactionnel est alors dilué avec de l'acétate d'éthyle et la
phase organique est lavée avec 1N HCl, une solution aqueuse saturée en
bicarbonate de sodium, de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel. Le
milieu réactionnel est ensuite séché sur sulfate de magnésium anhydre et
concentré sous pression réduite. Une purification par chromatographie éclair
15 utilisant un mélange acétate d'éthyle/hexane, conduit à 1,60g (95%) du produit
attendu pur.

Exemple 18

A une solution de 1,6g (3,01 mmol) du composé de l'exemple 17 dans 41
20 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 10,3 ml (10,3 mmol) d'une solution 1M de
fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel
est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et
lavé avec de l'eau et ensuite avec une solution aqueuse saturée en sel, puis
séché sur sulfate de magnésium anhydre et concentré sous pression réduite. Le
25 produit pur est obtenu par purification par chromatographie éclair en utilisant
comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane. Le rendement est de
91%. On obtient 1,11g de produit pur.

Exemple 19

30 A une solution de 105 mg (0,26 mmol) de l'alcool préparé à l'exemple 18
dans 4 ml de pyridine on ajoute 2 ml d'anhydride acétique. Après une nuit de
réaction à température ambiante, les substances volatiles sont éliminées par
évaporation sous pression réduite, le résidu étant traité par azéotropie au

toluène. Une purification par chromatographie éclair conduit à l'acétate attendu sous forme pure : 105 mg (rendement de 91%).

Exemple 20

5 A une solution de 137 mg (0,7 mmol) de l'amine obtenue à la préparation
17 dans 3 ml d'acétonitrile contenant 195 μ l (1,4 mmol) de triéthylamine et
environ 10 mg (0,08 mmol) de 4-diméthylaminopyridine, maintenue sous
agitation, on ajoute une solution d'acide 4'-isopropyl-biphényl-2-carboxylique
(218mg ; 0,84 mmol) dans 4 ml d'acétonitrile. On maintient le mélange
10 réactionnel sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Le mélange
réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est
lavée avec un 1N HCl, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium,
de l'eau, et une solution aqueuse saturée en sel. Le milieu réactionnel est ensuite
séché sur sulfate de magnésium anhydre et concentré sous pression réduite. Le
15 produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant comme éluant un
mélange acétate d'éthyle/hexane, ce qui conduit à 172mg (59%) du produit pur
attendu.

Exemple 21

20 A une solution de 167mg (0,416 mmol) de l'alcool obtenu à l'exemple 18
dans 8 ml de dichlorométhane anhydre contenant 108 μ l (0,621 mmol) de
diisopropyléthylamine, on ajoute 39 μ l (0,497 mmol) d'isocyanate d'éthyle. Le
mélange réactionnel est chauffé toute une nuit à 40°C. Après refroidissement, le
milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est
25 lavée deux fois avec 1N HCl, une solution saturée en bicarbonate de sodium, de
l'eau et une solution aqueuse saturée en sel, puis séchée sur sulfate de
magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le milieu réactionnel
brut (lequel contient une petite quantité de produit de départ) est purifié par
chromatographie éclair en utilisant comme éluant un mélange acétate
30 d'éthyle/hexane. Le rendement est de 69% (136 mg).

Exemple 22

A une suspension de 21,6mg (0,54 mmol) d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile lavé par de l'hexane dans 1ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute une solution de l'alcool obtenu à l'exemple 18 (110 mg ; 0,27 mmol) dans 1,5 ml de *N,N*-diméthylformamide. Après une heure de réaction à température ambiante sous agitation, on ajoute 25 μ l (0,40 mmol) d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel résultant est agité à température ambiante toute une nuit, puis la réaction est stoppée par addition lente d'eau. Le mélange réactionnel est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les fractions organiques combinées sont lavées avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel, puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Une analyse par LCMS indique la présence du produit bis-méthylé au côté d'un peu du produit monométhylé (que l'on suppose être le produit méthylé au niveau de l'azote de l'amide). En effet, le produit monométhylé obtenu dans l'exemple 20 a le même temps de rétention, R_f , que l'alcool de départ et on en observe aucune trace. Le produit bis-méthylé est isolé par chromatographie éclair en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane. On obtient un rendement de 61%, à savoir 71 mg.

Exemple 27

A une solution de 132mg (0,324 mmol) de l'alcool obtenu à l'exemple 18 dans 6,4 ml d'acétonitrile, on ajoute 30 μ l (0,48 mmol) d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est agité toute une nuit à température ambiante, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois avec 1N HCl, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le produit brut, 132 mg (98%) est suffisamment pur pour être utilisé sans purification ultérieure dans la suite.

Exemple 29

A une solution de 57 mg (0,137 mmol) de l'alcool obtenu à l'exemple 27, on ajoute 2 ml d'anhydride acétique. Après réaction toute une nuit à température ambiante, les substances volatiles sont éliminées par évaporation sous pression

réduite, le résidu étant traité par azéotropie au toluène. Une purification par chromatographie éclair conduit à l'acétate pur (58 mmg ; 92% de rendement).

Exemple 33

5 Préparation du (4'-isopropyl-biphén-2-yl) *N*-(2,2-difluorobenzo[1,3] dioxol-5-yl)carboxamide

A un mélange, maintenu entre 0 et 5 °C, de 4,8 g (0,020 mol) d'acide 4'-isopropylbiphényl-2-carboxylique dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute une solution de 4,57 g (0,036 mol) de chlorure d'oxalyle dans 10 ml de
10 dichlorométhane puis 2 gouttes de *N,N*-diméthylformamide. Le mélange résultant est agité pendant 3 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite pour donner le chlorure de l'acide 4'-isopropylbiphényl-2-carboxylique. Une solution de ce chlorure d'acide dans 30 ml de dichlorométhane est ajoutée entre 0 et 5 °C à une solution de 3,4 g (0,196 mol) de 2,2-difluoro-5-aminobenzodioxole et de 5,3 g de triéthylamine (0,0524 mol) dans 50 ml de
15 dichlorométhane. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec sous pression réduite pour donner un solide qui est purifié par une recristallisation dans 150 ml
20 d'heptane suivie d'une chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 2/1) et d'une nouvelle recristallisation dans un mélange de 70 ml d'heptane et de 20 ml d'acétate d'éthyle. On obtient 3,0 g (38,7 %) d'une poudre blanche correspondant au composé du titre.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ (ppm) : 1,28 (6 H, d, J = 7 Hz) ; 2,97 (1 H, sep, J = 7
25 Hz) ; 6,24-6,38 (1 H, m) ; 6,73-6,91 (2 H, m) ; 7,11-7,21 (1 H, m) ; 7,28-7,62 (7 H, m) ; 7,83-7,98 (1 H, m).

Exemple 52

A une solution de 415 mg (1,46 mmol) d'acide 4'-acétoxyéthyl-biphényl-2-
30 carboxylique et de 303 mg (1,75 mmol) de 5-amino-2,2-difluoro-benzodioxole dans 14,6 ml d'acétonitrile contenant 381 µl (2,19 mmol) de disopropyléthylamine, on ajoute 664 mg (1,75 mmol) d'hexafluorophosphate de O-(7-azabenzotriazol-1-yle)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium (HBTU). Le mélange

- réactionnel est agité à température ambiante toute une nuit, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 1N HCl avec une solution saturée en bicarbonate de sodium, de l'eau et une solution saturée en sel, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite.
- 5 Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/hexane pour conduire à 391g (61%) de produit pur.

Exemple 53

- A une solution de 500 mg (1,14 mmol) de l'acétate obtenu à l'exemple 52
- 10 dans 10 ml de méthanol aqueux (10% d'eau), on ajoute 1,58g de carbonate de potassium solide. Le mélange réactionnel résultant est agité toute une nuit à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée sous pression
- 15 réduite pour conduire à 450 mg (99%) du produit attendu, lequel peut être utilisé tel quel sans purification ultérieure.

Exemple 54

- A une solution de 1,4g (5,2 mmol) d'acide 4'-isopropylcarbonyl-biphényl-2-
- 20 carboxylique et de 1,08g (6,2 mmol) de 5-amino-2,2-difluoro-benzodioxole dans 52 ml d'acétonitrile contenant 1,36 ml (7,81 mmol) d'isopropyléthylamine, on ajoute 2,37g (6,24 mmol) de HBTU. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant trois jours, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 1N HCl, une solution saturée en bicarbonate
- 25 de sodium, de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle/hexane. Le produit ainsi obtenu est purifié après avoir été repris dans l'éther et lavé par deux fois avec une solution à 10% de carbonate de
- 30 potassium, de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite pour finalement conduire à 1,62g (74%) du produit pur attendu.

Exemple 55

A une solution d'1g (2,36 mmol) de la cétone obtenue à l'exemple 54 dans 24 ml de méthanol aqueux (10% d'eau) on ajoute 357 mg (9,44 mmol) de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant deux heures à
 5 température ambiante, puis dilué dans l'éther diéthylique. La phase organique est lavée par deux fois avec 1N HCl, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le produit brut, 775 mg (77%) est utilisé tel quel dans la suite sans purification ultérieure.

10

Exemple 69

Une solution de 403 mg (0,95 mmol) de l'alcool obtenue à l'exemple 55 dans 20 ml de toluène contenant 40 mg (10% v/v) d'acide para-toluène sulfonique, est chauffée à 80°C toute une nuit. Après refroidissement le mélange
 15 réactionnel est dilué avec de l'éther diéthylique, lavé par trois fois avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, de l'eau et une solution aqueuse saturée en sel. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium anhydre, puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut, 295 mg (76%) est utilisé dans la suite tel quel sans purification ultérieure.

20

Exemple 57

Une solution de 267 mg (0,66 mmol) de l'oléfine obtenue à l'exemple 69 dans 15 ml d'éthanol contenant 42mg de palladium sur charbon à 10% est agitée toute une nuit sous atmosphère d'hydrogène (30 psi). Le catalyseur est éliminé
 25 par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à 198 mg (73%) de produit, lequel est utilisé tel quel sans purification ultérieure.

Exemple 68

Etape a

30 *Préparation du 5-[4'-méthyloxyéthyl-biphén-2-yl-carbonylamino]-2,2-difluorobenzodioxole.*

A une solution de 450 mg (1,1 mmol) de l'alcool obtenue à l'exemple 53 dans 5 ml de dichlorométhane anhydre à 0°C, on ajoute 306 ml (2,2 mmol) de

triéthylamine suivi par l'addition goutte à goutte de 160 mg (108 ml ; 1,4 mmol) de chlorure de mésyle. Le mélange réaction est laissé sous agitation à cette température pendant 4 heures, puis dilué avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau, de l'acide citrique à 10%, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée en sel. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane pour conduire à 450 mg (91%) du mésylate attendu.

10

Etape b

Préparation du composé de l'exemple 68

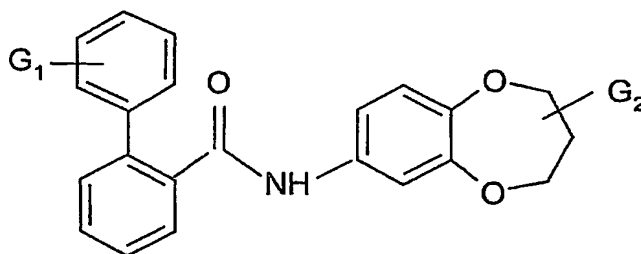
29 mg (0,421 mmol) d'imidazole sont dissous dans 1,5 ml d'acétonitrile et du 2-*tert*-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthyl-perhydro-1,3,2-diazaphos-pho-
rine est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 min, à la suite de
quoi une solution de 200 mg (0,421 mmol) du mésylate obtenu à l'étape
précédente dans 1,5 ml d'acétonitrile est ajoutée. Le mélange réactionnel est
laissé sous agitation toute une nuit à température ambiante, puis dilué avec de
l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 1N HCl, une solution
aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, de l'eau et une solution aqueuse
saturée en sel, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre concentré sous
pression réduite. Une analyse par chromatographie sur couche mince indique la
présence d'un peu de produit de départ ensemble avec un produit plus polaire
qui est isolé par chromatographie éclair en utilisant comme éluant d'abord de
l'acétate d'éthyle, puis un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle dans les
proportions 15:85. Le rendement obtenu est de 35% (70 mg).

25

Dans les tableaux 1 à 8 sont réunis l'ensemble des exemples illustrant l'invention. Ils ont été préparés conformément aux protocoles opératoires exemplifiés ci-dessus à partir des réactifs appropriés.

30

Tableau 1



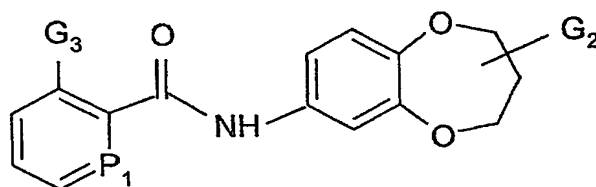
Exemple n°	G ₁	G ₂	RMN	MS
1	4'-CF ₃	H	(DMSO-d ₆) : 2,06 (2 H, m) ; 4,06 (4 H, m) ; 6,85 (1 H, m) ; 7,07 (1 H, m) ; 7,19 (1 H, m) ; 7,50-7,75 (6 H, m) ; 7,76 (2 H, m) ; 10,26 (1 H, s élargi).	a = 414,1 b = 436,1 c = 412,1
2	H	H	(DMSO-d ₆) : 2,03 (2 H, m) ; 4,03 (4 H, m) ; 6,84 (1 H, m) ; 6,99 (1 H, m) ; 7,15 (1 H, m) ; 7,22-7,62 (9 H, m) ; 10,10 (1 H, s élargi).	a = 346,1 b = 368,1 c = 344,1
3	4'-CH ₃	H	(DMSO-d ₆) : 2,04 (2 H, m) ; 2,27 (3 H, s) ; 4,04 (4 H, m) ; 6,85 (1 H, m) ; 7,03 (1 H, m) ; 7,11-7,23 (3 H, m) ; 7,24-7,35 (2 H, m) ; 7,35-7,58 (4 H, m) ; 10,12 (1 H, s élargi).	a = 360,1 b = 382,1 c = 358,1
4	4'-CH ₂ -CH ₃	H	(DMSO-d ₆) : 1,15 (3 H, t, J = 7,68 Hz) ; 2,04 (2 H, m) ; 2,58 (2 H, q, J = 7,68 Hz) ; 4,04 (4 H, m) ; 6,85 (1 H, m) ; 7,02 (1 H, m) ; 7,13-7,25 (3 H, m) ; 7,25-7,38 (2 H, m) ; 7,38-7,63 (4 H, m) ; 10,09 (1 H, s élargi).	a = 374,1 b = 396,1 c = 372,1
5	4'-CH(CH ₃) ₂	H	(DMSO-d ₆) : 1,17 (6 H, d, J = 9 Hz) ; 2,04 (2 H, m) ; 2,87 (1 H, sep, J = 9 Hz) ; 4,04 (4 H, m) ; 6,85 (1 H, m) ; 7,03 (1 H, m) ; 7,14 (1 H, m) ; 7,18-7,27 (2 H, m) ; 7,27-7,37 (2 H, m) ; 7,37- 7,58 (4 H, m) ; 10,08 (1 H, s élargi).	a = 388,1 b = 410,1 c = 386,1
6	4'-Cl	H	(DMSO-d ₆) : 2,05 (2H, m) ; 4,06 (4H, m) ; 6,86 (1H, m) ; 7,06 (1H, m) ; 7,21 (1H, m) ; 7,35-7,80 (8H, m) ; 10,18 (1H, s élargi)	a = 380 b = 402 c = 378
7	3'-CF ₃	H	(DMSO-d ₆) : 2,04 (2 H, m) ; 4,04 (4 H, m) ; 6,84 (1 H, m) ; 6,99 (2 H, m) ; 7,44-7,76 (8 H, m) ; 10,19 (1 H, s élargi).	a = 414,1 b = 436,1 c = 412,1

Dans ce tableau, ainsi que dans la suite des exemples, a, b et c sont définis

5 comme suit :

- a correspond à ES + M + H
- b correspond à ES + M + 23
- c correspond à ES - M - H

Tableau 2

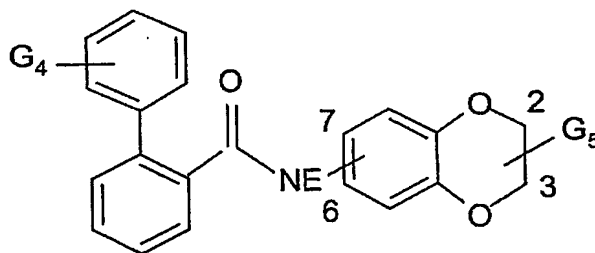


Exemple n°	G ₃	G ₂	P ₁	RMN	MS
8	N-pyrrolyle	H	C	-	a = 335,1 b = 357,1 c = 333,1
9	phényle	H	N	-	a = 347,1 b = 369,1 c = 345,1

a, b, c étant tels que définis ci-dessus.

5

Tableau 3



Exemple n°	liaison au benzo-dioxane	G ₄	G ₅	E	RMN	MS
10	6	4'-CH ₃	H	H	(DMSO-d6) : 2,26 (3 H, s) ; 4,16 (4 H, m) ; 6,72 (1 H, m) ; 6,88 (1 H, m) ; 7,04-7,21 (3 H, m) ; 7,24-7,33 (2 H, m) ; 7,34-7,60 (4 H, m) ; 10,01 (1 H, s élargi).	a = 346,1 b = 368,1 c = 344,1
11	6	4'-CH ₂ CH ₃	H	H	(DMSO-d6) : 1,16 (3 H, t, J = 9 Hz) ; 2,57 (2 H, q, J = 9 Hz) ; 4,17 (4 H, m) ; 6,73 (1 H, m) ; 6,89 (1 H, m) ; 7,11 (1 H, m) ;	a = 360,1 b = 382,1 c = 358,1

					7,16-7,25 (2 H, m) ; 7,28-7,37 (2 H, m) ; 7,37-7,58 (4 H, m) ; 10,03 (1 H, s élargi).	
12	6	H	H	H	—	a= 332,1 b= 354,1 c = 330,1
13	6	4'-CH(CH ₃) ₂	H	H	—	a= 374,1 b= 396,1 c = 372,1
14	6	4'-OCF ₃	H	H	—	a= 416,1 b= 438,1 c = 414,1
15	6	3'-CF ₃	H	H	—	a= 400,1 b= 422,1 c= 398,1 d= 444,1
16	7	4'-CH(CH ₃) ₂	2-CO-OEt	H	—	a = 446,2
17	7	4'-CH(CH ₃) ₂	2-CH ₂ -O tBu-Si(CH ₃) ₂	H	—	a= 518,3
18	7	4'-CH(CH ₃) ₂	2-CH ₂ -OH	H	—	a= 404,3
19	7	4'-CH(CH ₃) ₂	2-CH ₂ -O CO-CH ₃	H	—	a= 446,3
20	7	4'-CH(CH ₃) ₂	2-CH ₂ O-CH ₃	H	—	a= 418,1
21	7	4'-CH(CH ₃) ₂	2-CH ₂ O-CO NH-Et	H	—	a= 475,5 c= 473,3
22	7	4'-CH(CH ₃) ₂	2-CH ₂ O-CH ₃	CH ₃	—	a= 432,4
23	7	4'-OCF ₃	2-CH ₂ -OH	H	—	a= 446,1 c= 444,1
24	7	4'-OCF ₃	2-CH ₂ -O CH ₃ -CO	H	—	a= 488,2 c= 486,1
25	7	4'-OCF ₃	2-CH ₂ -O EtHN-CO	H	—	a= 517,4
26	7	4'-OCF ₃	2-CH ₂ OCH ₃	H	—	a= 460,1 c= 458,0
27	7	4'-CH(CH ₃) ₂	2-CH ₂ -OH	CH ₃	—	a= 418,3
28	7	4'-OCF ₃	2-CH ₂ -OH	CH ₃	—	a= 460,4
29	7	4'-CH(CH ₃) ₂	2-CH ₂ -O CH ₃ -CO	CH ₃	—	a= 480,4

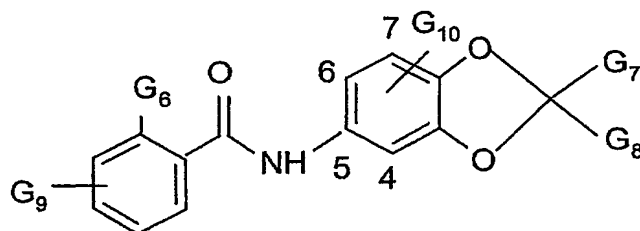
a correspond à ES + M + H

b correspond à ES + M + 23

c correspond à ES - M - H

d correspond à ES-M + HCOO⁻, cette définition étant également valable dans la suite.

Tableau 4

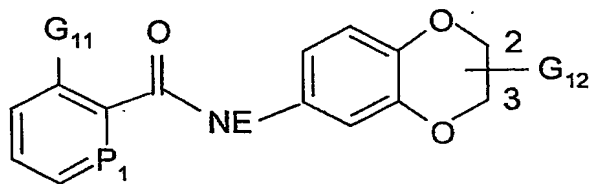


Exmpl en°	G ₆	G ₇	G ₈	G ₉	G ₁₀	RMN	MS
30	4'-CF ₃ -phényle	F	F	H	H	(DMSO-d ₆) : 7,20 (1 H, m) ; 7,33 (1 H, m) ; 7,50-7,73 (7 H, m) ; 7,76 (2 H, m) ; 10,58 (1 H, s élargi).	a = 422 b = 444 c = 420
31	4'-méthylphényle	F	F	H	H	(DMSO-d ₆) : 2,26 (3 H, s) ; 7,13-7,25 (3 H, m) ; 7,25-7,38 (3 H, m) ; 7,38-7,70 (5 H, m) ; 10,43 (1 H, s élargi).	a = 368,1 b = 390,1 c = 366,1
32	4'-éthylphényle	F	F	H	H	(DMSO-d ₆) : 1,15 (3 H, t, J = 9 Hz) ; 2,58 (2 H, q, J = 9 Hz) ; 7,15-7,26 (3 H, m) ; 7,27-7,37 (3 H, m) ; 7,41-7,51 (2 H, m) ; 7,65 (1 H, m) ; 10,44 (1 H, s élargi).	a = 382,1 b = 404,1 c = 380,1
33	4'-CH(CH ₃) ₂ phényle	F	F	H	H	(DMSO-d ₆) : 1,17 (6 H, d, J = 6 Hz) ; 2,86 (1 H, sep, J = 6 Hz) ; 7,07-7,40 (6 H, m) ; 7,42-7,71 (5 H, m) ; 10,41 (1 H, s élargi).	a = 396,1 b = 418,1 c = 394,1
34	3'-méthyl-4'-méthyl-phényle	F	F	H	H	(DMSO-d ₆) : 2,11-2,21 (6 H, 2 s) ; 7,05-7,17 (2 H, m) ; 7,17-7,25 (2 H, m) ; 7,26-7,36 (1 H, m) ; 7,38-7,48 (2 H, m) ; 7,48-7,58 (2 H, m) ; 7,60-7,65 (1 H, m) ; 10,43 (1 H, s élargi).	a = 380,3
35	4'-chloro-phényle	F	F	H	H	(DMSO-d ₆) : 7,20 (1 H, m) ; 7,32 (1 H, m) ; 7,37-7,55 (6 H, m) ; 7,55-7,64 (2 H, m) ; 7,68 (1 H, m) ; 10,51 (1 H, s élargi).	a = 388 b = 410 c = 386

36	4'-méthoxyphényle	F	F	H	H	(DMSO-d6) : 3,72 (3 H, s) ; 6,93 (2 H, m) ; 7,20 (1 H, m) ; 7,25-7,38 (3 H, m) ; 7,38-7,48 (2 H, m) ; 7,49-7,59 (2 H, m) ; 7,66 (1 H, m) ; 10,42 (1 H, s élargi).	a = 384 b = 406 c = 382
37	N-pyrrolyle	F	F	H	H	—	a = 343 b = 365 c = 341
38	phényle	F	F	H	H	—	a = 354 b = 376 c = 352
39	3'-CF ₃ -phényle	F	F	H	H	—	a = 423 c = 419,9
40	4'-OCF ₃ -phényle	F	F	H	H	—	a = 438 b = 460 c = 437
41	4'-CH(CH ₃) ₂ phényle	H	H	H	H	—	a = 360,3
42	4'-éthyl-phényle	F	F	3-CH ₃	H	—	a = 396,3 c = 394,2
43	4'-méthoxyméthyl-phényle	F	F	H	H	—	a = 398,2 c = 396,2
44	4'-(1-méthoxyéthyl)phényle	F	F	H	H	—	a = 412,2 c = 410,3
45	4'-tBu-phényle	F	F	H	H	—	a = 410,4 c = 408,3
46	4'-méthyl-carbonyloxyméthyl-phényle	F	F	H	H	—	a = 426,4 c = 424,2
47	4'-isopropyloxyphényl	F	F	H	H	—	a = 412,3 c = 410,2
48	4'-éthylamino-carboxyloxy-éthyl-phényle	F	F	H	H	—	a = 469,5 c = 467,3
49	4'-trifluorométhoxy-phényle	F	F	3-CH ₃	H	—	a = 452,4 c = 450,2
50	4'-méthoxycarbonyl-éthylphényle	F	F	H	H	—	a = 440,5 c = 438,8
51	4'-trifluorométhoxyphényle	H	H	H	H	—	a = 402,3 c = 400,2
52	4'-méthyl-carbonyloxyéthylphényle	F	F	H	H	—	a = 440,4 c = 438,4
53	4'-(2-hydroxyéthyl)phényle	F	F	H	H	—	a = 398,4 c = 396,3
54	4'-isopropyl-carbonylphényle	F	F	H	H	—	a = 424,2 c = 422,1
55	4'-(2-hydroxy-3-méthylpropyl)phényle	F	F	H	H	—	a = 426,3 c = 424,3

56	4'-trifluorométhoxy-phényle	H	H	3-CH ₃	7-OCH ₃	-	a= 446,1 c= 444,2
57	4'-(2-méthylpropyl)phényle	F	F	H	H	-	a= 410,2 c= 408,2
58	4'-isopropylphényle	H	H	H	7-OCH ₃	-	a= 390,2 c= 388,1
59	4'-isopropylphényle	H	H	H	7-isopro poxy	-	a= 418,3 c= 416,3
60	4'-trifluorométhoxy-phényle	H	H	3-méthyl	7-isopro poxy	-	a= 474,4 c= 472,3

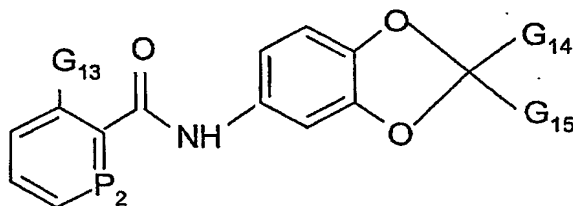
Tableau 5



Exemple n°	G ₁₁	P ₁	G ₁₂	E	RMN	MS
61	N-pyrrolyle	C	H	H	-	a = 321,1 b = 343,1 c = 319,1
62	phthalimido	C	H	H	-	a = 401,1 b = 423,1 c = 399,1
63	phényle	N	H	H	-	a = 333,1 b = 355,1 c = 331,1
64	4'-(trifluoro- méthoxy)phényle	C	3-CH ₂ OH	CH ₃	-	a= 460,4
65	4'-isopropylphénylie	C	3-CH ₂ OCOCH ₃	CH ₃	-	a= 460,4

5

Tableau 6



Exemple n°	G ₁₃	P ₂	G ₁₄	G ₁₅	RMN	MS
66	phényle	N	F	F	-	a = 355 b = 377 c = 353

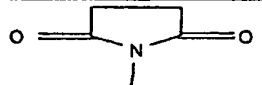
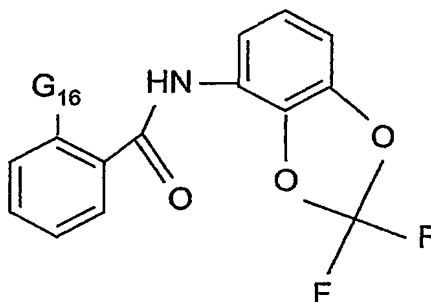
67		C	F	F	—	a= 375 c= 373
68	N-imidazolyléthyl-phényle	C	F	F	—	a= 448,4 c= 446,2
69	4-(2-méthyl-1-propényl)phényle	C	F	F	—	a= 408,2 c= 406,2

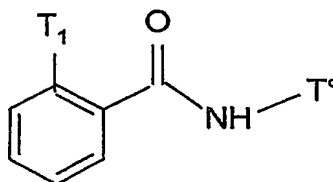
Tableau 7

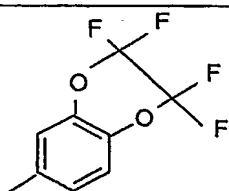


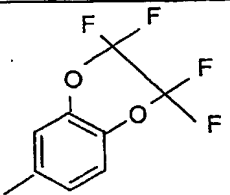
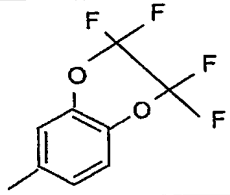
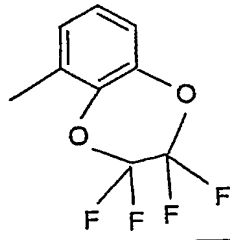
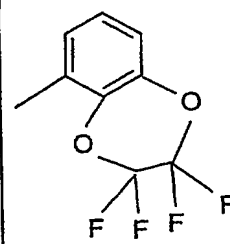
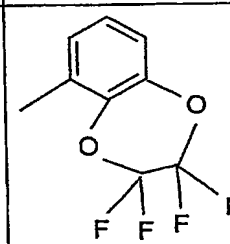
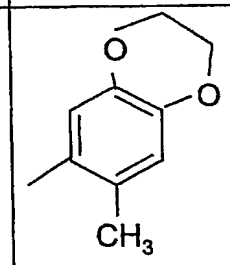
Exemple n°	G ₁₆	RMN	MS
70	4'-éthyl-phényle	—	a= 382,3 c= 380,2
71	4'-isopropylphényle	—	a= 396,3 c= 394,3
72	4'-trifluorométhoxy-phényle	—	a= 438,2 c= 436,2

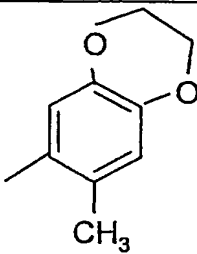
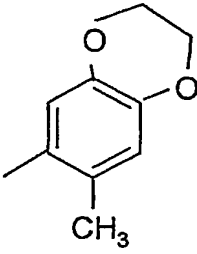
5

Tableau 8

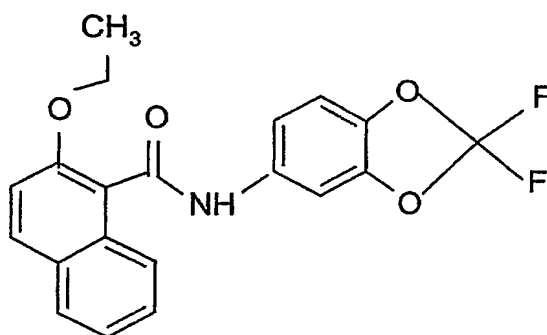


Exemple n°	T ¹	T [°]	RMN	MS
73	4'-éthylphényle		—	a= 432,3 c= 430,2

74	4'-Isopropylphényle		-	a= 446,3 c= 444,3
75	4'-trifluorométhoxyphényle		-	a= 488,2 c= 486,2
76	4'-éthylphényle		-	a= 432,3 c= 430,3
77	4'-isopropyl-phényle		-	a= 446,3 c= 444,3
78	4'-trifluoro-méthoxyphényle		-	a= 488,3 c= 486,3
79	4'-éthylphényle		-	a= 374,3

80	4'-isopropyl-phényle		—	a= 388,3
81	4'-trifluoro-méthoxyphényle		—	a= 430,2 c= 428,2

Exemple 82

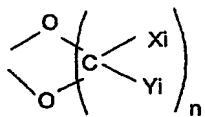
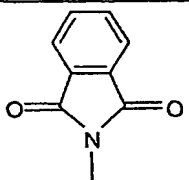
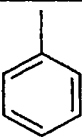
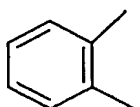
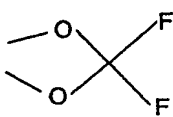
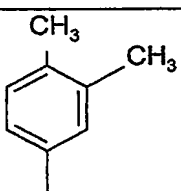
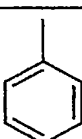
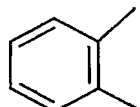
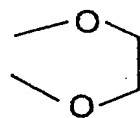
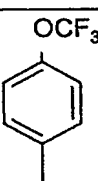
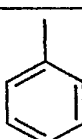
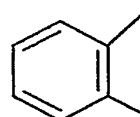
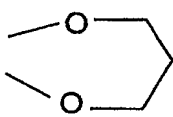
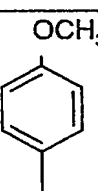
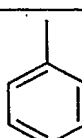
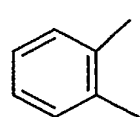
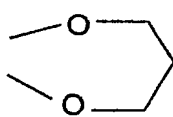
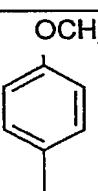
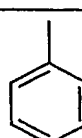
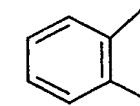
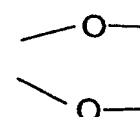
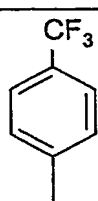
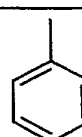
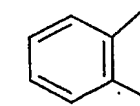
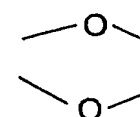
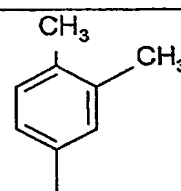
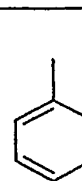
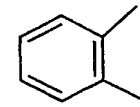
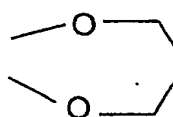


a= 372,2
c= 370,3

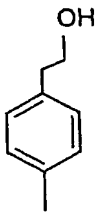
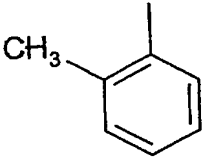
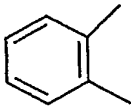
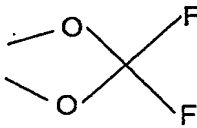
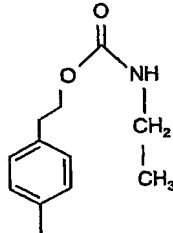
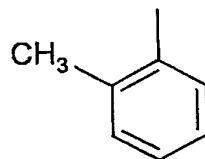
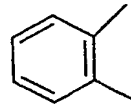
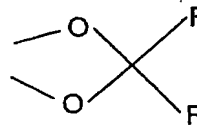
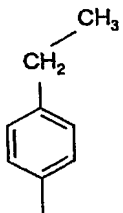
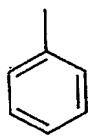
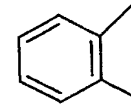
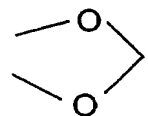
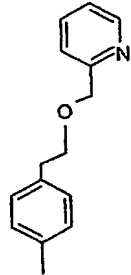
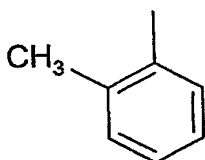
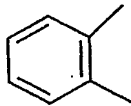
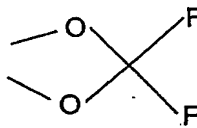
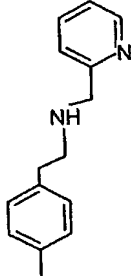
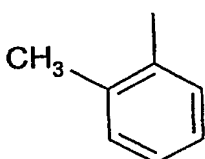
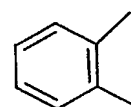
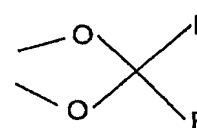
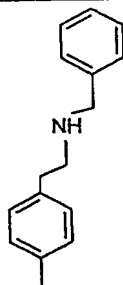
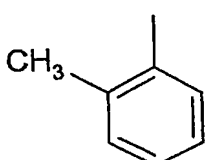
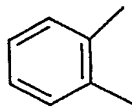
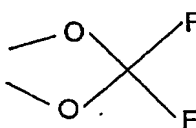
5

Exemples 83 à 106

L'invention est en outre illustrée par les exemples 83 à 106 suivants définis
 10 dans le tableau 9 suivant et dont les données de caractérisation ont été
 recueillies dans le tableau 10 suivant.

Ex.	T	A	R	B	
83			H		
84			H		
85			H		
86			H		
87			H		
88			H		
89			H		

90			H		
91			H		
92			H		
93			H		
94			H		
95			H		
96			H		

97			H		
98			H		
99			H		
100			H		
101			H		
102			H		

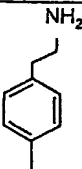
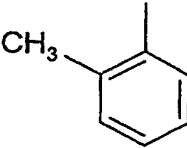
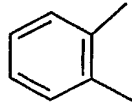
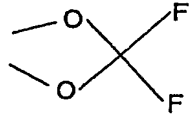
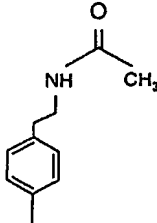
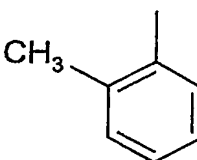
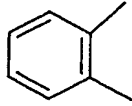
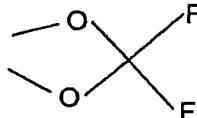
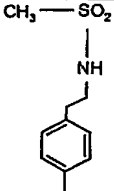
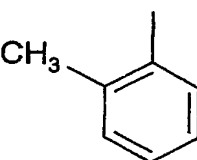
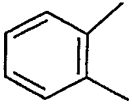
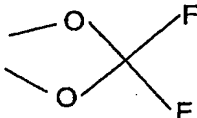
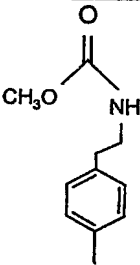
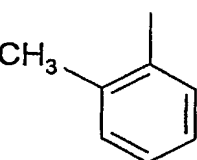
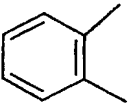
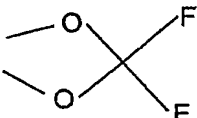
103			H		
104			H		
105			H		
106			H		

TABLEAU 10

Exemple	Données spectrales (MS)
83	a = 423 c = 421
84	a = 360,1
85	a = 430,1 c = 428,1 d = 474,1
86	a = 376,3
87	a = 362,2
88	a = 400,3 c = 398,2 d = 444,2
89	a = 374,3 c = 372,3

Exemple 93

5 a) Préparation du chlorure d'acide de 2-bromo-3-méthylbenzoïque

6,0 g (27,9 mmol, 1,0 eq) d'acide 2-bromo-3-méthylbenzoïque sont dissous dans 140 ml de dichlorométhane, puis 7,3 g, 5,0 ml (83,7 mmol ; 3,0 eq) de chlorure d'oxalyle sont ajoutés au milieu réactionnel maintenu à 0°C. La solution est alors chauffée à 50°C et maintenue pendant quatre heures à cette
10 température, puis le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite pendant une heure. Le spectre infrarouge du produit obtenu montre un pic révélant la fonction carbonyle du chlorure d'acide à 1777 cm⁻¹. Le produit est obtenu dans un rendement quantitatif et est utilisé tel quel (6,5 g ; 100 %).

15 b) Couplage du chlorure d'acide de 2-bromo-3-méthylbenzoïque et du 5-amino-2,2-difluorobenzo-1,3-dioxole

2,0 g (11,7 mmol ; 1,0 eq) de 5-amino-2,2-difluorobenzo-1,3-dioxole sont dissous dans 100 ml d'acétonitrile, puis 2,5 ml (17,6 mmol ; 1,5 eq) de triéthylamine et une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine sont ajoutés au milieu
20 réactionnel. La solution est alors refroidie à 0°C et 3,0 g (12,9 mmol ; 1,1 eq) du chlorure de l'acide 2-bromo-3-méthylbenzoïque dans 40 ml d'acétonitrile sont

ajoutés goutte à goutte à cette solution. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation toute une nuit avant d'être concentré sous pression réduite. Le résidu est alors dissous dans du dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse à 10 % de carbonate de potassium, de l'eau, une solution aqueuse d'acide citrique à 10%, de l'eau et une solution saline. La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie éclair sur silice en utilisant du dichlorométhane comme éluant. On obtient ainsi un solide de couleur crème (2,35 g ; 54 %).

10

c) Préparation de l'éther benzylique du 2-(4-bromophényl)éthanol

4,1 g (102 mmol ; 2,2 eq) d'une dispersion à 60 % dans l'huile minérale d'hydruure de sodium est lavée deux fois par de l'éther diéthylique, puis traitée par 6,6 ml (55,6 mmol ; 1,2 eq) de bromure de benzyle à 0°C. 9,3 g (46,3 mmol ; 1,0 eq) de 2-(4-bromophényl)éthanol sont ajoutés dans une solution de 250 ml de *N,N*-diméthylformamide goutte à goutte à 0°C, à la suite de quoi on laisse remonter la température pendant la nuit jusqu'à la température ambiante. Le lendemain, la solution est diluée par de l'acétate d'éthyle, puis mélangée prudemment à de l'eau avant d'être lavée avec une solution d'hydroxyde de sodium 2,0 M puis avec une solution saline. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est alors purifiée par chromatographie éclair sur de la silice en utilisant tout d'abord de l'hexane en tant qu'éluant de façon à éluer tout le bromure de benzyle résiduel, puis en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane dans un rapport 1:6 de façon à éluer le produit attendu sous la forme d'une huile incolore (12,67 g ; 94 %).

20

25

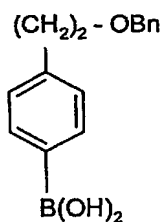
d) Préparation du boronate de pinacol à partir du bromure obtenu à l'étape c)

0,216 g (0,31 mmol ; 3,0 % molaire) de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) sont dissous dans 40 ml de dioxane, puis 3,0 g (10,3 mmol ; 1,0 eq) de l'éther préparé à l'étape c) ci-dessus sont ajoutés à cette solution et le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant une dizaine

30

de minutes. Puis 4,4 ml de triéthylamine sont ajoutés au milieu réactionnel. Après dix minutes de réaction, 2,25 ml (15,5 mmol ; 1,5 eq) de borane de pinacol sont ajoutés au milieu réactionnel. La solution est chauffée à 100°C pendant quatre heures, puis refroidie à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué par
 5 addition d'acétate d'éthyle puis mélangé prudemment à de l'eau. La phase organique est séparée, lavée avec de l'eau, une solution saline, puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est alors purifiée par utilisation d'une chromatographie éclair sur de la silice en utilisant un mélange de dichlorométhane-hexane dans des proportions
 10 2:1 comme éluant. Le produit obtenu est une huile incolore (2,05 g ; 59 %).

e) Préparation de l'acide boronique correspondant de formule



1,0 g (3,0 mmol ; 1,0 eq) de boronate de pinacol sont dissous dans 150 ml
 15 d'acétone, puis 2,3 g (10,7 mmol ; 3,6 eq) de périodate de sodium, 0,83 g (10,7 mmol ; 3,6 eq) d'acétate d'ammonium et 70 ml d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel. La solution est laissée sous agitation pendant 48 heures à température ambiante, puis l'acétone est éliminée sous pression réduite. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2,0 M (150 ml) est alors ajoutée et la
 20 solution est mélangée pendant une heure avant d'être extraite par addition de dichlorométhane. La phase aqueuse est refroidie à 0°C, puis acidifiée prudemment par utilisation d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 3. La phase aqueuse est alors extraite deux fois par utilisation d'acétate d'éthyle, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite
 25 de façon à donner l'acide boronique attendu sous forme d'huile incolore (0,42 g ; 55 %). Ce composé est utilisé tel quel dans la suite.

f) Composé de l'exemple 93

0,122 g (0,33 mmol ; 1,0 eq) du bromure préparé à l'étape b) et 0,100 g (0,39 mmol ; 1,2 eq) de l'acide boronique préparé à l'étape e) sont dissous dans 1,0 ml d'acétonitrile, puis une solution aqueuse de carbonate de sodium 0,4 M (1,0 ml) est ajoutée, suivie de l'addition de 0,011 g (0,01 mmol ; 3 % molaire) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux à 83°C pendant une nuit, puis, après refroidissement du milieu réactionnel, celui-ci est dilué avec de l'eau, puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau puis une solution saline, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur silice en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle-hexane dans un rapport 1:5, de façon à conduire au produit de couplage attendu sous la forme d'une huile incolore (0,082 g ; 49 %).

En variante, le composé de l'exemple 93 peut être préparé par mise en œuvre des étapes a') à e') suivantes.

a') Préparation de l'ester méthylique de l'acide 2-bromo-3-méthyl-benzoïque
25,0 g (11,6 mmol ; 1,0 eq) d'acide 2-bromo-3-méthyl-benzoïque et 22,0 g (11,6 mmol) d'acide paratoluènesulfonique sont dissous dans 580 ml de méthanol et chauffés à reflux pendant une nuit. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans de l'éther, puis lavé deux fois avec une solution saturée aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, puis avec de l'eau et une solution saline. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium anhydre, puis concentrée sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle (23,6 g ; 89 %) et est alors utilisé sans purification ultérieure.

b') Couplage de l'ester méthylique obtenu à l'étape a') avec l'acide boronique préparé à l'étape e) ci-dessus.

A 0,075 g (0,33 mmol ; 1,0 eq) du bromure préparé à l'étape a') ci-dessus et 0,100 g (0,39 mmol ; 1,2 eq) de l'acide boronique préparé à l'étape e) ci-dessus et dissous dans 1,0 ml d'acétonitrile, on ajoute une solution aqueuse de

carbonate de sodium 0,4M (1,0 ml), suivi de l'addition de 0,011 g (0,01 mmol ; 3 % molaire) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux à 83°C pendant toute une nuit. Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau, puis extrait avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, puis une solution saline, puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le produit attendu est purifié par chromatographie éclair en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane dans un rapport 1:12, de façon à conduire au produit attendu sous forme d'une huile incolore (0,079 g ; 66 %).

10

c') Saponification de l'ester

0,073 g (0,203 mmol ; 1,0 eq) de l'ester méthylique obtenu à l'étape b') précédente est dissous dans 1,0 ml de méthanol et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2,0 M (0,35 ml ; 0,709 mmol ; 3,5 eq) sont ajoutés au milieu réactionnel sous agitation. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 60°C pendant une nuit, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 20 ml d'eau, puis acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 2,0 M jusqu'à obtenir un précipité qui est extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le solide blanc résultant est séché sous vide et utilisé brut (0,06 g ; 86 %).

15
20

d') Synthèse du chlorure d'acide correspondant

0,06 g (0,17 mmol ; 1,0 eq) de l'acide carboxylique obtenu à l'étape c') précédente sont dissous dans 0,085 ml de dichlorométhane, puis 0,032 ml de chlorure d'oxalyle sont ajoutés à 0°C. La solution est chauffée à 50°C pendant quatre heures, puis concentrée sous pression réduite pendant une heure. Le spectre infrarouge du produit révèle la présence de la fonction carbonyle du chlorure d'acide à 1777 cm^{-1} . Le produit attendu est obtenu dans un rendement quantitatif et est utilisé brut à l'étape suivante (0,062 g ; 100 %).

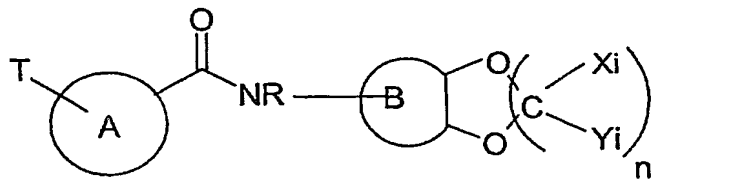
25
30

e') Couplage du chlorure d'acide de l'étape d') au 5-amino-2,2-difluorobenzo-1,3-dioxole

0,028 g (0,16 mmol ; 1,0 eq) de 5-amino-2,2-difluorobenzo-1,3-dioxole sont dissous dans 1,0 ml d'acétonitrile, puis 0,034 ml (0,26 mmol ; 1,6 eq) de triéthylamine et une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine sont ajoutés. La solution est refroidie à 0°C, puis 0,062 g (0,17 mmol ; 1,1 eq) du chlorure d'acide obtenu à l'étape d') précédente dans 1,0 ml d'acétonitrile sont ajoutés au milieu réactionnel goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors agité toute une nuit avant d'être concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans du dichlorométhane puis lavé avec une solution aqueuse à 10% de carbonate de potassium, de l'eau, une solution aqueuse à 10 % d'acide citrique, de l'eau puis une solution saline. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié sur silice par chromatographie éclair en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane dans un rapport 1:4 de façon à obtenir le produit attendu sous forme d'huile incolore (0,072 g ; 90 %).

REVENDICATIONS

1- Composé de formule I :



5 dans laquelle

A et B représentent indépendamment un noyau phényle éventuellement substitué ; ou un noyau pyridyle éventuellement substitué ;

T représente un noyau carbocyclique aromatique, saturé ou/et insaturé éventuellement substitué ; un noyau hétérocyclique aromatique, saturé et/ou
10 insaturé, éventuellement substitué ; ou bien

T représente un noyau carbocyclique aromatique, saturé ou/et insaturé, condensé au noyau A, éventuellement substitué et relié à deux atomes de carbone adjacents appartenant au noyau A ;

R représente un atome d'hydrogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ; ou un groupe carbocyclique aromatique, saturé
15 et/ ou insaturé, éventuellement substitué ;

n représente un nombre entier choisi entre 1, 2, 3, 4 et 5 ;

les Xi et Yi sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique saturé et/ou insaturé, éventuellement substitué ; un noyau carbocyclique aromatique, saturé et/ou
20 insaturé éventuellement substitué ; un groupe $-u^1-COOL$ où u^1 représente une liaison, ou un groupe alkylène et L est un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ou un groupe carbocyclique aromatique, saturé et/ou insaturé, éventuellement substitué ; $-u^2-SiR^1R^2R^3$ où u^2 représente une liaison, un groupe alkylène ou un groupe alkylénoxy dans lequel l'atome d'oxygène est
25 relié à Si et R^1 , R^2 , R^3 représentent indépendamment un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ; $-u^3-OW$ où u^3 représente une liaison ou un groupe alkylène et W peut représenter un atome d'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour L ; u^4-CO-G où u^4 représente une liaison, un groupe
30 alkylène ou un groupe alkylénoxy dans lequel l'atome d'oxygène est relié au

groupe carbonyle et G est tel que défini ci-dessus pour L ; -u⁵-CO-NH-J où u⁵ représente une liaison, un groupe alkylène ou un groupe alkylénoxy dans lequel l'atome d'oxygène est relié au groupe carbonyle et J est tel que défini ci-dessus pour L ; ou bien un Xi et un Yi, tous deux rattachés au même atome de carbone ensemble avec ce même atome de carbone représentent un noyau carbocyclique saturé, éventuellement substitué ;

et leurs dérivés pharmaceutiquement utilisables, solvates et stéréoisomères comprenant le mélange de ceux-ci dans toutes proportions.

2- Composé selon la revendication 1 dans laquelle A et B représentent phényle éventuellement substitué.

3- Composé selon la revendication 1 dans laquelle B représente phényle éventuellement substitué ; et A représente pyridyle éventuellement substitué.

4- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que T représente un noyau aryle mono- ou bicyclique, éventuellement substitué ; un noyau hétérocyclique aromatique, saturé ou insaturé, mono- ou bicyclique comportant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi N, O et S, ledit noyau étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi oxo ; un atome d'halogène ; alkyle éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; -alk¹-O-CO-R⁴ où alk¹ est un radical alkylène et R⁴ représente alkyle ou alkylamino ; -alk²-CO-O-R⁵ où alk² est un radical alkylène et R⁵ est tel que défini ci-dessus pour R⁴ ; -CO-R⁶ où R⁶ est tel que défini ci-dessus pour R⁴ ; hydroxyalkyle ; -alk³-TT-Q où alk³ représente alkylène, TT représente O ou NH, et Q représente un noyau arylalkyle éventuellement substitué ; hétéroarylalkyle éventuellement substitué ; -CO-K où K représente alkyle ou alcoxy ; ou -SO₂-K où K est tel que défini ci-dessus ; -alk⁴-O-CO-NH-alk⁵ où -alk⁴ et alk⁵ représentent indépendamment alkylène ; amino-alkyle ; hydroxyalkyle, hétéroarylalkyle, de préférence imidazolylalkyle ; et alcényle.

5- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que R est choisi parmi H et alkyle.

6- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que n représente 1, 2 ou 3.

- 7- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que les Xi et Yi sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupe alkyle éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; un groupe hydroxyalkyle ;
- 5 -COOL où L est tel que défini à la revendication 1 ; $-\text{alk}^3-\text{SiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ où alk^3 représente alkylène et R^1 , R^2 , R^3 sont tels que définis à la revendication 1 ; $-\text{alk}^4-\text{O}-\text{CO}-\text{alk}^5$ où alk^4 et alk^5 représentent indépendamment alkyle ; $-\text{alk}^6-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{alk}^7$ où alk^6 et alk^7 représentent indépendamment alkyle.
- 8- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes
- 10 caractérisé en ce que A représente phényle éventuellement substitué par halogène, alkyle ou alkoxy et en ce que B représente phényle éventuellement substitué par halogène, alkyle ou alkoxy.
- 9- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que A représente pyridyle ; B représente phényle ; n représente
- 15 1, 2 ou 3 ; R représente H ; et les Xi, Yi représentent un atome d'hydrogène ou un atome de fluor.
- 10- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que les Xi et Yi rattachés à un même atome de carbone sont identiques et représentent tous deux un atome d'hydrogène ou représentent tous
- 20 deux un atome de fluor.
- 11- Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que T représente un noyau choisi par phényle, pyrrolyle, phtalimidyle, succinimidyle, ledit noyau étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi :
- 25 - alkyle éventuellement halogéné et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ;
- $-\text{alk}^1-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^4$ où alk^1 est un radical alkylène et R^4 représente alkyle ou alkylamino ;
- $-\text{alk}^2-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^5$ où alk^2 est un radical alkylène et R^5 est tel que défini
- 30 ci-dessus pour R^4 ;
- $-\text{CO}-\text{R}^6$ où R^6 est tel que défini ci-dessus pour R^4 ;
- hydroxyalkyle ;
- hétéroarylalkyle, de préférence imidazolylalkyle ; et

- alcényle.

12- Composé de formule I selon la revendication 1 choisi parmi :

-5-(4'-trifluorométhyl-biphèn-2-yl-carbonyl-amino)-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxole ;

5 -5-(4'-isopropyl-biphèn-2-yl-carbonyl-amino)-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole ;

-5-(4'-méthoxy-biphèn-2-yl-carbonyl-amino)-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxole ;

-5-(4'-trifluorométhoxy-biphèn-2-yl-carbonylamino)-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole ;

-5-(4'-isopropyl-biphèn-2-yl-carbonyl-amino)-benzo[1,3] dioxole ;

10 -5-(4'-éthyl-3-méthyl-biphèn-2-yl-carbonylamino)-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole ;

-5-(4'-éthylaminocarbonyloxyéthyl-biphèn-2-yl-carbonylamino)-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole ;

-5-(4'-trifluorométhoxy-3-méthyl-biphèn-2-yl-carbonylamino)-2,2-difluoro-

15 benzo[1,3] dioxole ;

-5-(4'-méthoxycarbonyléthyl-biphèn-2-yl-carbonylamino)-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole ;

-(3-méthoxyméthyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-amide de l'acide 4'-isopropyl-biphényl-2-carboxylique ;

20 -ester 7-[(4'-isopropyl-biphényl-2-carbonyl)-amino]-2,3-dihydrobenzo[1,4] dioxin-2-ylméthylque de l'acide éthyl-carbamique ;

-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 4'-éthyl-biphényl-2-carboxylique ;

-benzo[1,3]dioxol-5-ylamide de l'acide 4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;

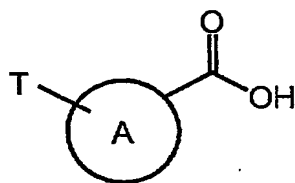
25 -(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 4'-(2-hydroxy-éthyl)-biphényl-2-carboxylique ;

-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 4'-isobutyl-biphényl-2-carboxylique ;

30 -(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 4'-(2-méthyl-propényl)-biphényl-2-carboxylique ;

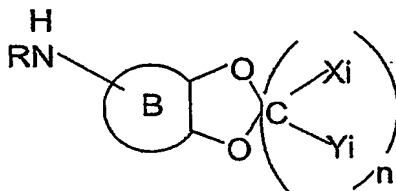
-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 6-chloro-4'-isopropyl-biphényl-2-carboxylique ;

- (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 6-chloro-4'-trifluoro-méthoxy-biphényl-2-carboxylique ;
 -(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 4'-(2-benzyloxy-éthyl)-6-méthyl-biphényl-2-carboxylique ;
 5 -(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-amide de l'acide 6-méthoxy-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;
 -(2-méthoxyméthyl-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)amide de l'acide 6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;
 -ester 6-[(6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carbonyl)-amino]-2,3-dihydro-
 10 benzo[1,4]dioxin-2-ylméthylque de l'acide éthylcarbamique ;
 -ester 2-[6'-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbamoyl)-2'-méthyl-biphényl-4-yl]-éthylque de l'acide éthylcarbamique ;
 -benzo[1,3]dioxol-5-ylamide de l'acide 4'-éthyl-biphényl-2-carboxylique.
- 13- Procédé pour la préparation de composés de formule I tel que défini à
 15 l'une quelconque des revendications 1 à 12 caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide carboxylique de formule II :



II

dans laquelle A et T sont tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 12, éventuellement sous forme activée, avec une amine de formule III :



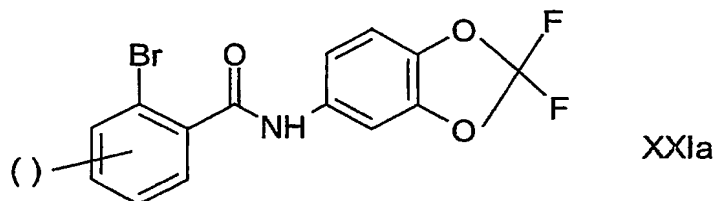
III

dans laquelle R, Xi, Yi, n et B sont tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 12.

- 14- Procédé pour la préparation de composés de formule I dans laquelle R
 25 représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé éventuellement substitué ;
 ou un groupe carbocyclique aromatique, saturé ou insaturé, éventuellement substitué, ledit procédé comprenant la réaction de la fonction amino rattachée

aux noyaux A et B du composé de formule I correspondant dans lequel R 5- représente un atome d'hydrogène avec un site électrophile approprié.

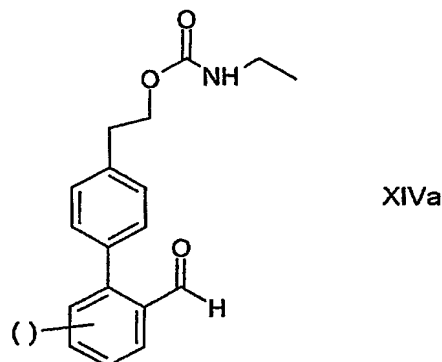
15- Composé de formule XXI a



5 dans laquelle (→) désigne le ou les substituants éventuels du groupe phényle auquel est attaché (→), lesquels sont choisis parmi halogène, alkyle et alcoxy.

16- Composé selon la revendication 15 pour lequel (→) désigne méthyle.

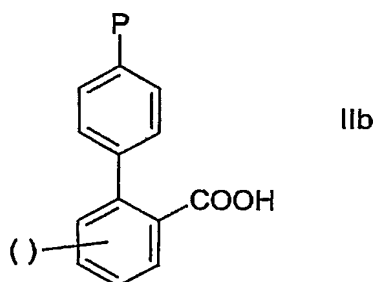
17- Composé de formule XIVa :



10 dans laquelle (→) désigne le ou les substituants éventuels du groupe phényle auquel est attaché (→), lesquels sont choisis parmi halogène, alkyle et alcoxy.

18- Composé selon la revendication 17 de formule XIVa pour lequel (→) désigne un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

19- Composé de formule IIb :



15

dans laquelle

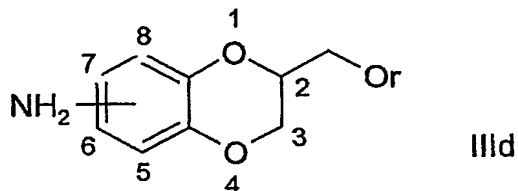
P est choisi parmi $-\text{OCF}_3$ à condition que $(-)$ ne représente pas hydrogène; $-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$; et $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$;

$(-)$ désigne le ou les substituants éventuels du groupe phényle auquel est attaché $(-)$, lesquels sont choisis parmi hydrogène, halogène tel que chlore, alkyle tel que méthyle et alcoxy tel que méthoxy.

20- Composé selon la revendication 19 de formule IIb choisi parmi :

- acide 6-méthyl-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;
- acide 6-méthoxy-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;
- 10 - acide 6-chloro-4'-trifluorométhoxy-biphényl-2-carboxylique ;
- acide 4'-isobutyryl-biphényl-2-carboxylique ;
- acide 4'-(2-acétoxy-éthyl)-biphényl-2-carboxylique ;
- acide 4'-(2-méthoxycarbonyl-éthyl)-biphényl-2-carboxylique ;
- acide 4'-(2-éthylcarbamoyloxy-éthyl)-biphényl-2-carboxylique ;
- 15 - acide 4'-(2-éthylcarbamoyloxy-éthyl)-6-méthyl-biphényl-2-carboxylique.

21- Composé de formule IIId :

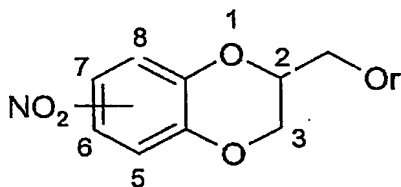


dans laquelle r représente (C_1-C_6) alkyle de préférence méthyle et NH_2 est situé en position 6 ou 7 à l'exclusion de la 2-éthoxyméthyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-7-ylamine.

22- Composé selon la revendication 21 de formule IIId choisi parmi les :

- 3-méthoxyméthyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamine ; et
- 2-méthoxyméthyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamine.

23- Composé de formule XIa :

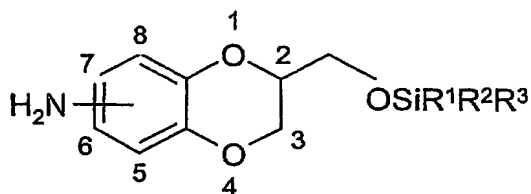


dans laquelle r représente (C₁-C₆)alkyle de préférence méthyle et NO₂ est situé en position 6 ou 7 à l'exclusion de la 2-éthoxyméthyl-7-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine.

24- Composé de formule XIa selon la revendication 23 choisi parmi les :

- 5 - 2-méthoxyméthyl-7-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine ;
 - 2-méthoxyméthyl-6-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine.

25- Composé de formule IIIe :

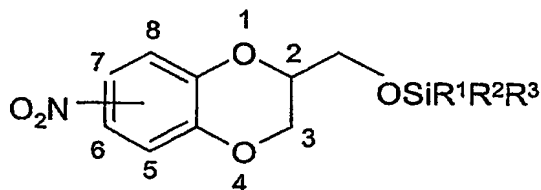


10 dans laquelle R¹, R² et R³ représentent indépendamment (C₁-C₆)alkyle et -NH₂ est situé en position 6 ou 7.

26- Composé de formule IIIb selon la revendication 25 choisi parmi les :

- 3-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamine, et
 - 2-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamine ;
- 15

27- Composé de formule IVa :



dans laquelle R¹, R² et R³ représentent indépendamment (C₁-C₆)alkyle ; et NO₂ est situé en position 6 ou 7,

20 28- Composé de formule IVa selon la revendication 27 choisi parmi les :

- *tert*-butyl-diméthyl-(7-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylméthoxy)-silane ;
 - *tert*-butyl-diméthyl-(6-nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylméthoxy)-silane.

25 29- Composition pharmaceutique comprenant un ou plusieurs composés de formule I tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 12, en association avec un ou plusieurs excipients.

- 30- Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la préparation d'une composition pharmaceutique inhibitrice de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP).
- 31- Utilisation selon la revendication 29 caractérisé en ce que ladite
5 composition pharmaceutique est destinée au traitement de l'hypercholestérolémie, de l'hypertriglycériémie, de l'hyperlipidémie, de la pancréatite, de l'hyperglycémie, de l'obésité, de l'athérosclérose et de dyslipidémie associées au diabète.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 5.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

06 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 01/0564	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 13419	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Dérivés de N-benzodioxolyl, N-benzodioxanyl et N-benzodioxépinyl arylcarboxamides utilisables dans le traitement de dyslipidémies et compositions pharmaceutiques les contenant.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
<input checked="" type="checkbox"/> 1	Nom	DUMAS	
	Prénoms	Hervé	
	Adresse	Rue	27, chemin de l'Etang
		Code postal et ville	38090 VAULX MILIEU FRANCE
	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> 2	Nom	BARBANTON	
	Prénoms	Jacques	
	Adresse	Rue	12, domaine de la Côte
		Code postal et ville	69350 BRIGNAIS FRANCE
	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/> 3	Nom	COLLONGES	
	Prénoms	François	
	Adresse	Rue	135 lotissement Le Grand Camp
		Code postal et ville	01700 BEYNOST FRANCE
	Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S)		Paris, le 3 février 2003	
DU (DES) DEMANDEUR(S)			
OU DU MANDATAIRE			
(Nom et qualité du signataire)		C. JACOBSON n° 92.1119	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2 / 5.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)	BFF 01/0564
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02 13419

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Dérivés de N-benzodioxolyl, N-benzodioxanyl et N-benzodioxépinyl arylcarboxamides utilisables dans le traitement de dyslipidémies et compositions pharmaceutiques les contenant.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

MERCK SANTE

DÉSIGNED(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

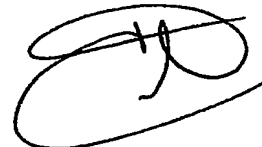
1	Nom	DECERPRIT		
	Prénoms	Jacques		
	Adresse	Rue	83 chemin de Sermenaz	
		Code postal et ville	01700 NEYRON FRANCE	
	Société d'appartenance (facultatif)			
2	Nom	ORTHOLAND		
	Prénoms	Jean Yves		
	Adresse	Rue	Le Mas d'Avril,	
		Code postal et ville	90 rue du Pont Neuf 01800 ST JEAN DE NIOST FRANCE	
	Société d'appartenance (facultatif)			
3	Nom	BENZIES		
	Prénoms	David W. M.		
	Adresse	Rue	'Clydebank', Stamford Hill, Stratton,	
		Code postal et ville	BUDE, Cornwall EX23 9AZ GRANDE BRETAGNE	
	Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 3 février 2003

C. JACOBSON
n° 92.1119



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3 / 5.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 2/0601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 01/0564
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 13419
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Dérivés de N-benzodioxolyl, N-benzodioxanyl et N-benzodioxépinyl arylcarboxamides utilisables dans le traitement de dyslipidémies et compositions pharmaceutiques les contenant.		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
MERCK SANTE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	CAMERON
	Prénoms	Stuart
Adresse	Rue	5 Old Orchard Close,
	Code postal et ville	Marhamchurch, BUDE,
Société d'appartenance (facultatif)		[[[]]] Cornwall EX23 0EJ GRANDE BRETAGNE
2	Nom	FOSTER
	Prénoms	Richard J.
Adresse	Rue	Puffins Cottage, Poundstock, BUDE
	Code postal et ville	[[[]]] Cornwall EX23 0AX GRANDE BRETAGNE
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	GUESSREGEN
	Prénoms	Stefan M.
Adresse	Rue	7, Trewyn Park, Holsworthy,
	Code postal et ville	[[[]]] DEVON EX22 6LS GRANDE BRETAGNE
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Paris, le 3 février 2003 C. JACOBSON n° 92.1119		

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 4 / 5.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)

BFF 01/0564

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

02 13419

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Dérivés de N-benzodioxolyl, N-benzodioxanyl et N-benzodioxépinylyl arylcarboxamides utilisables dans le traitement de dyslipidémies et compositions pharmaceutiques les contenant.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

MERCK SANTE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1	Nom	KANE		
	Prénoms	Peter		
	Adresse	Rue	3 Old Orchard Close,	
		Code postal et ville	Marhamchurch, BUDE	
			Cornwall EX23 0EJ	GRANDE BRETAGNE
	Société d'appartenance (facultatif)			
2	Nom	LAINTON		
	Prénoms	Julia A.H.		
	Adresse	Rue	57, Trelawney Avenue,	
		Code postal et ville	Poughill, BUDE	
			Cornwall EX23 9HB	GRANDE BRETAGNE
	Société d'appartenance (facultatif)			
3	Nom	ROBERTSON		
	Prénoms	Avril A.B.		
	Adresse	Rue	The Sycamores, 4 Baron Court,	
		Code postal et ville	Tregear, LAUCESTON,	
			Cornwall PL15 8RE	GRANDE BRETAGNE
	Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 3 février 2003

C. JACOBSON

n° 92.1119





BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 5. / 5.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 01/0564	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 13419	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Dérivés de N-benzodioxolyl, N-benzodioxanyl et N-benzodioxépinyl arylcarboxamides utilisables dans le traitement de dyslipidémies et compositions pharmaceutiques les contenant.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
<input checked="" type="checkbox"/> 1		Nom	WENDT
		Prénoms	Bernd
Adresse	Rue	Schulstrasse 30	
	Code postal et ville	[] [] [] [] 86947 WEIL ALLEMAGNE	
		Société d'appartenance (facultatif)	
<input checked="" type="checkbox"/> 2		Nom	WARNE
		Prénoms	Mark R.
Adresse	Rue	16 Compass Quay, Haven Road,	
	Code postal et ville	[] [] [] [] EXETER EX2 8GW GRANDE BRETAGNE	
		Société d'appartenance (facultatif)	
<input checked="" type="checkbox"/> 3		Nom	
		Prénoms	
Adresse	Rue		
	Code postal et ville	[] [] [] []	
		Société d'appartenance (facultatif)	
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 3 février 2003 C. JACOBSON n° 92.1119	

PCT Application
EP0310890

